

**Periodizitätsverarbeitung und Schallintensitätscodierung
im *Colliculus inferior* der mongolischen Wüstenrennmaus
(*Meriones unguiculatus*)**

Vom Fachbereich Biologie der Technischen Universität Darmstadt
zur Erlangung des akademischen Grades eines Doctor rerum naturalium
genehmigte Dissertation von

Dipl.-Biol. Peter Baumhoff
aus Olpe

1. Referent: Prof. Dr. G. Langner
2. Referent: Prof. Dr. R. Galuske

Tag der Einreichung: 19.09.2014
Tag der mündlichen Prüfung: 27.11.2014

Darmstadt 2014

Alle praktischen Arbeiten wurden am Fachbereich Biologie der Technischen Universität Darmstadt durchgeführt. Das Manuskript wurde in Darmstadt und Hannover angefertigt. Diese Arbeit wurde im Rahmen des Graduiertenkollegs 340, „Kommunikation in Biologischen Systemen“ durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft gefördert.

Inhalt

Abbildungsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	III
Zusammenfassung (dt)	IV
Summary (eng)	V
1 Einleitung	1
1.1 Evolution akustischer Wahrnehmung	1
1.2 Grundlagen der Schallphysik	3
1.3 Das Säugerohr	5
1.3.1 Das Außen- und Mittelohr	5
1.3.2 Das Innenohr	6
1.3.3 Der Hörnerv	8
1.4 Kerngebiete der aufsteigenden Hörbahn	10
1.4.1 Der <i>Nucleus cochlearis</i> (CN)	12
1.4.2 Der obere Olivenkomplex (SOC)	17
1.4.3 Der <i>Lemniscus lateralis</i> (LL)	19
1.4.4 Der <i>Colliculus inferior</i> (IC)	20
1.5 Periodizitätsverarbeitung im auditorischen Mittelhirn	22
1.6 Tonhöhenwahrnehmung	25
1.7 Zielsetzung der Arbeit	27
2 Material und Methoden	28
2.1 Versuchstiere	28
2.2 Chirurgische Präparation der Versuchstiere	29
2.3 Versuchsdurchführung	32
2.3.1 Elektrophysiologische Ableitungen	33
2.3.2 Akustische Stimulation	35
2.3.3 Signalformen	37
2.4 Datenanalyse	42
2.4.1 Analyse während einer Messung	42
2.4.2 Frequenzabstimmung	43
2.4.3 Das Peri-Stimulus-Zeit-Histogramm (PSTH)	45
2.4.4 Punktdiagramm und neuronale Oszillationsintervalle	47
2.4.5 Modulationstransferfunktion (MTF)	49
2.4.6 Neuronale Synchronisation	50
2.4.7 Lautstärkedynamik	52
3 Ergebnisse	53

3.1	Allgemeines	53
3.2	Frequenzabstimmung	54
3.2.1	Tonotopie	54
3.2.2	Abstimmbereiche	56
3.2.3	Charakteristische Frequenz (CF)	60
3.3	Zeitliche Verarbeitungsmuster	62
3.3.1	Latenz	62
3.3.2	Peri-Stimulus-Zeit-Histogramme (PSTHs)	65
3.3.3	Oszillationen der neuronalen Antwort	68
3.4	Periodizitätsverarbeitung	71
3.4.1	Neuronale Periodizitätsfilter des IC	72
3.4.2	Räumliche Verteilung der Periodizitätsfilter	77
3.4.3	DCN-Typ-IV ähnliche Abstimmbereiche	79
3.5	Lautstärkedynamik und Periodizitätsverarbeitung	81
3.5.1	Raten-Intensitäts-Funktionen	81
3.5.2	Lautstärkedynamik und Periodizitätsfilter	84
3.5.3	Modulationstiefe	87
3.5.4	Raten-Codierung von Lautstärke und Modulationsgrad	92
4	Diskussion	94
4.1	Stereotaktische Daten und Tonotopie	95
4.2	Neuronale Verarbeitung von reinen Tönen	96
4.2.1	Form der Abstimmbereiche	96
4.2.2	Verteilung der charakteristischen Frequenzen	98
4.2.3	Zeitliche Verarbeitungsmuster	102
4.3	Periodizitätsanalyse	106
4.3.1	Neuronale Periodizitätsfilter im IC	106
4.3.2	Räumliche Verteilung der Periodizitätsfilter	111
4.3.3	Mögliche Typ-IV-Eingänge aus dem DCN	113
4.4	Lautstärkedynamik und Periodizitätsverarbeitung	116
4.4.1	Raten-Intensitäts-Funktionen	116
4.4.2	Lautstärkedynamik und Periodizitätsfilter	120
4.4.3	Modulationstiefe	124
4.4.4	Raten-Codierung von Lautstärke und Modulationsgrad	127
4.5	Mögliche Bedeutung der Befunde für die Hörwahrnehmung	129
	Literaturverzeichnis	134
	Danksagung	153

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1 Der Aufbau des Ohrs.....	6
Abbildung 1.2 Das Cortische Organ.....	7
Abbildung 1.3 Die aufsteigende Hörbahn.....	11
Abbildung 1.4 Typen der Frequenzabstimmung im CN	17
Abbildung 1.5 Koinzidenzmodell der Periodizitätsverarbeitung	23
Abbildung 1.6 Tonhöhenwahrnehmung bei Grund- und Obertonhörern	26
Abbildung 2.1 Schädelaufricht mit OP Merkmalen.....	31
Abbildung 2.2 Die Abbildung zeigt schematisch den Versuchsaufbau	35
Abbildung 2.3 Stimulation mit Sinustönen	38
Abbildung 2.4 Stimulation mit sinusförmigen amplitudenmodulierten Tönen	39
Abbildung 2.5 Vergleich eines komplex-periodischen Signals und einer SAM	40
Abbildung 2.6 Energiegehalt der SAMs bei verschiedenen Modulationsgraden	41
Abbildung 2.7 Elektrodensignal einer Ableitung	42
Abbildung 2.8 Auftrennung multizellulärer Messungen.....	43
Abbildung 2.9 Abstimmbereich einer Einheit.....	44
Abbildung 2.10 Peri-Stimulus-Zeit-Histogramm (PSTH).....	45
Abbildung 2.11 Punktdiagramm oder „Rasterplot“.....	47
Abbildung 2.12 Analyse der Oszillationsintervalle anhand des Punktdiagramms	48
Abbildung 2.13 Modulationstransferfunktion der Rate (rMTF)	49
Abbildung 2.14 Schematisches Punktdiagramm neuronaler Reaktion	51
Abbildung 3.1 Verteilung der Messpunkte bezogen auf Lambda.....	53
Abbildung 3.2 Abhängigkeit der CF von der Einstichtiefe	54
Abbildung 3.3 Dorso-ventrale Anstieg der CF	55
Abbildung 3.4 Exemplarischer Abstimmbereich der vier Haupttypen	56
Abbildung 3.5 Verteilung der Abstimmungstypen.....	58
Abbildung 3.6 Q-Wertunterschiede zwischen den Haupt-Abstimmungstypen	59
Abbildung 3.7 Zunahme der Abstimmgüte mit steigender CF	60
Abbildung 3.8 Verteilung der ermittelten charakteristischen Frequenzen (CF)	61
Abbildung 3.9 Die CF-Überrepräsentation und häufige Messtiefen	61
Abbildung 3.10 Verhältnis von Schwellpegel zu CF	62
Abbildung 3.11 Latenzverteilung	63
Abbildung 3.12 Neuronale Antwortklassen des IC	65
Abbildung 3.13 Verteilung der PSTH-Klassen.....	66
Abbildung 3.14 Oszillationen im Stimulus Onset.....	68

Abbildung 3.15 Oszillationen mit verschiedenen Intervallen	69
Abbildung 3.16 Verteilung der Oszillationsintervalle	70
Abbildung 3.17 Raten- und Synchronisationscodierung periodischer Signale	71
Abbildung 3.18 Typische Raten-Modulationstransferfunktionen (rMTF)	73
Abbildung 3.19 Typische Synchronisations-Modulationstransferfunktionen (sMTF)	74
Abbildung 3.20 Verteilung von Synchronisations- und Ratenfiltern	75
Abbildung 3.21 Verteilung der BMFs und Grenzfrequenzen.....	76
Abbildung 3.22 Verhältnis von rBMF und sBMF zur CF	77
Abbildung 3.23 Räumliche Verteilung der BMFs und Grenzfrequenzen	78
Abbildung 3.24 Typ IV ähnliche Abstimmungsmuster in späten neuronalen Antworten.....	80
Abbildung 3.25 Lautstärkedynamik bei Reintonstimulation	82
Abbildung 3.26 Charakterisierung der Dynamiktypen.....	83
Abbildung 3.27 Rolle der Lautstärkedynamik bei der Modulationsverarbeitung.....	84
Abbildung 3.28 Verhältnis von BMF zu CF bei verschiedenen Dynamiktypen.....	86
Abbildung 3.29 Raten- und Synchronisations-Codierung des Modulationsgrades.....	88
Abbildung 3.30 Verarbeitung von Lautstärke und Modulationsgrad bei BMF	90
Abbildung 3.31 Lautstärkedynamik und Modulationsverarbeitung.....	93
Abbildung 4.1 Modulationsübertragung bei schmal- und breitbandiger Integration.....	128

Abkürzungsverzeichnis

AP	Aktionspotenzial
BF	„Best Frequency“; Frequenz mit der stärksten neuronalen Antwort
BMF	„Best Modulation Frequency“; Neuronal präferierte Modulationsfrequenz
rBMF	BMF der Rate
sBMF	BMF der Synchronisation
CF	„Characteristic Frequency“; Frequenz mit der niedrigsten Schwelle
CN	<i>Nucleus cochlearis</i> ; Erstes auditorisches Zentrum im Hirnstamm
AVCN	antero-ventraler CN
PVCN	postero-ventraler CN
DCN	dorsaler CN
f_c	Trägerfrequenz
f_m	Modulationsfrequenz
GABA	Gamma Amino Buttersäure; Ein Neurotransmitter
HRTF	“Head Related Transfer Function”; Schallübertragung bezogen auf den Kopf
IC	<i>Colliculus inferior</i> ; Auditorische Umschaltstation im Mittelhirn
ICC	zentraler IC
DCIC	dorsaler Cortex des IC
ECIC	externer Cortex des IC
ILD	“Interaural Level Difference”; Lautstärkeunterschied zwischen den Ohren
ITD	“Interaural Time Difference”; Laufzeitunterschied zwischen den Ohren
LL	<i>Lemniscus lateralis</i> ; Fasertrakt zwischen Hirnstamm und Mittelhirn
DNLL	dorsaler Kern des LL
INLL	intermediärer Kern des LL
VNLL	ventraler Kern des LL
MGB	“Medial Geniculate Body”; Übergangsstation zwischen Mittelhirn und Cortex
MNTB	“Medial Nucleus of the Trapezoid Body”; Verarbeitungsstation im Hirnstamm
MTF	Modulations-Transferfunktion; Neuronale Antwort auf modulierte Signale
rMTF	MTF der Rate
sMTF	MTF der Synchronisation
PSTH	“Peri-Stimulus-Time-Histogram”; Zeitverlauf der neuronalen Antwort
SAM	Sinusförmige Amplitudenmodulation
SOC	“Superior Olivary Complex”; Verarbeitungszentrum im Hirnstamm
MSO	“Medial Superior Olive”
LSO	“Lateral Superior Olive”
ZNS	Zentrales Nervensystem

Zusammenfassung (dt)

Schallsignale mit einer periodischen zeitlichen Struktur werden in der Natur häufig zur Kommunikation genutzt. Entsprechend sind bei vielen Tierarten Verarbeitungsmechanismen angelegt, die auf periodische Schallsignale ausgerichtet sind. Bei Wirbeltieren zerlegt das Innenohr den Schall in seine Frequenzbestandteile. Zugleich kann eine synchrone Übertragung von periodischen Schwankungen der Schallintensität (der „Signalumhüllenden“) durch die neuronale Antwort erfolgen. Eine solche synchrone neuronale Aktivität ist die Voraussetzung für die Umwandlung der Periodizitätsinformation in eine räumlich organisierte Ratencodierung. Zu dieser Umwandlung tragen periodizitätsabgestimmte Neurone des *Colliculus inferior* (IC) im auditorischen Mittelhirn bei.

Ziel dieser Arbeit war es, festzustellen, ob es einen Zusammenhang zwischen Schallintensitätscodierung und Periodizitätsverarbeitung gibt. Dazu diente eine Untersuchung dieser Verarbeitungsparameter im auditorischen Mittelhirn der mongolischen Wüstenrennmaus (*Meriones unguiculatus*). Mit Hilfe von extrazellulären Wachableitungen im IC wurde das neuronale Antwortverhalten untersucht.

Bei insgesamt 732 Einheiten wurden charakteristische Frequenzen zwischen 180 Hz und 30 kHz abgeleitet. Anhand des Antwortverhaltens bei Stimulation mit sinusförmig amplitudenmodulierten Signalen konnten 332 Einheiten in Bandpass- (Rate: 33%; Synchronisation: 34%), Tiefpass- (R.: 19%; S.: 52%) oder Allpass-Filter (R.: 13%; S.: 2%), sowie nicht abgestimmte Einheiten (R.: 30%; S.: 10%) oder komplexe Filtertypen (R.: 5%; S.: 2%) unterteilt werden. Bei 150 dieser Einheiten wurde die Änderung der neuronalen Rate mit Erhöhung der Schallintensität untersucht. Die so bestimmten dynamischen Bereiche konnten drei Klassen zugeordnet werden. 49% der Einheiten hatten einen breiten dynamischen Bereich, 43% der Einheiten hatten einen schmalen dynamischen Bereich und 8% zeigten einen Ratenverlauf mit einem Schallintensitätsoptimum. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass Einheiten mit breitem Dynamikbereich vorwiegend Bandpass-abgestimmt waren (R.: 84%; S.: 77%), während Einheiten mit schmalen Dynamikbereich vorwiegend Tiefpass-Filter waren (R.: 79%; S.: 63%).

Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten darauf hin, dass auf Ebene des Mittelhirns bei Säugern sowohl eine spektrale als auch eine temporale Verarbeitung der Signalumhüllenden stattfindet. Die Verarbeitungswege sind dabei offenbar getrennt. Im IC wird die Periodizitätsinformation jeweils aus ihnen rekonstruiert. Aus den Befunden ergibt sich eine mögliche Erklärung dafür, dass bei Menschen entweder die Grundfrequenz (temporale Information) oder die Obertöne (spektrale Information) eines periodischen Klages zur Beurteilung der Tonhöhe herangezogen werden können.

Summary (eng)

In nature sound with a periodic temporal structure is often used for communication. Thus many animals have specialized processing mechanisms for periodic sounds. In vertebrates the inner ear analyzes the frequency components of complex acoustic signals. At the same time, periodic fluctuations of the sound-intensity (i.e. the signal-envelope) is coded by synchronized neural response patterns. Such synchronous responses are the prerequisite for the conversion of periodicity-information into a spatially organized rate-code. Periodicity-tuned neurons of the Inferior colliculus (IC) of the auditory midbrain contribute to this conversion.

Goal of this study was the identification of a possible connection between sound-intensity-coding and periodicity-processing. Therefore these processing parameters were investigated in the auditory midbrain of the awake mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*). The neuronal response patterns were examined by extracellular recordings in the IC.

Characteristic frequencies between 180 Hz and 30 kHz were recorded from 732 units. Based on their response characteristics to sinusoidal amplitude-modulated signals 332 units were classified into band-pass- (rate: 33%; synchronization: 34%), low-pass- (r.: 19%; s.: 52%) or all-pass-filters (r.:13%; s.:2%). Furthermore non responding units (r.:30%; s.:10%) and units with complex filter characteristics (r.:5%; s.:2%) were identified. For 150 of these units the change in neuronal response rate caused by an increase of sound-intensity was studied. The thus measured dynamic ranges were divided into three classes. 49% of the units had a wide dynamic range, 43% has a narrow dynamic range and 8% had a dynamic range with sound-intensity-optimum. This study shows that units with wide dynamic range are dominantly band-pass tunes (r.: 84%; s.: 77%), while units with narrow dynamic range are mostly low-pass-filters (r.: 79%; s.: 63%).

The results of this study are evidence for both spectral and temporal processing of the signal-envelope on level of the auditory midbrain. These processing pathways seem to be separate. In the IC periodicity-Information is reconstructed from each of those pathways. The findings of this work might give a possible explanation why humans either use the fundamental frequency (temporal information) or higher harmonics (spectral information) to judge the pitch of a complex tone.

1 Einleitung

1.1 Evolution akustischer Wahrnehmung

Die Entwicklung verschiedener Methoden der sinnlichen Wahrnehmung der Umwelt stellt ein Leitmotiv der Phylogenie aller Lebewesen dar. Die Fähigkeit zur aktiven oder passiven Aufnahme von Informationen aus der Umgebung ist die Grundlage gerichteter Interaktionen und Kommunikation zwischen Organismus und Umwelt. Alle rezenten Genera – vom Bakterium bis hin zu komplexen multizellulären Lebensformen wie dem Menschen – sind dementsprechend mit Rezeptoren (Maddock & Shapiro, 1993), Rezeptororganen (Jacobs et al., 2007) oder komplexen sensorischen Systemen (Kaas, 2008) ausgestattet. Die sensorische Aufnahme und Verarbeitung von Umgebungsreizen ist in einer heterogenen, von zahlreichen Organismen besiedelten Umwelt ein wichtiger Bestandteil biologischer Fitness.

Für freibewegliche Einzeller oder mikroskopisch kleine Vielzeller boten die Erfassung von Umgebungsreizen und die unmittelbare Übersetzung dieser Reize in ein der Umwelt angepasstes Verhalten einen evolutionären Vorteil gegenüber koexistierenden Organismen. Daher sind Grundformen der wichtigsten biologischen Sensoren auch in Vertretern von erdgeschichtlich sehr alten Organismengruppen ohne Nervensystem zu finden (Chemorezeption: Pandey & Jain, 2002; Photorezeption: Angelini, Ascoli, Frediani, & Petracchi, 1986; Mechanorezeption: Eckert, Naitoh, & Friedman, 1972; Magnetorezeption: Esquivel, Lins De Barros, & Debarros, 1986; Elektorezeption: Ogawa, Oku, Hashimoto, & Ishikawa, 2006; Schwerkraftrezeption: Ooya, Mogami, & Izumi-Kurotani, 1992).

Mit der Entstehung erster zentralisierter Nervensysteme (ZNS) vor mehr als 543 Millionen Jahren (Mineta et al., 2003) begann die Geschichte komplexer sensorischer Systeme. Die fortgesetzte Adaption der biosensorischen Prinzipien an wechselnde Umweltbedingungen und ihre Vernetzung in Nervensystemen führte zu den Fernsinnen der Vertebraten. Bei Säugern stellt das Hören neben dem Sehen den wichtigsten Fernsinn dar. Die für die Hörwahrnehmung der Vertebraten grundlegenden Sinneszellen, die Haarzellen, sind in ähnlicher Form als Mechanorezeptoren bereits in basalen Phyla ohne ZNS wie zum Beispiel den Cnidaria vorhanden (Arkett et al., 1988). Auch wenn sich die Haarzellen des Innenohres von landlebenden Vertebraten und des Seitenlinienorgans von Fischen von ihren potenziellen Vorläufern bei Invertebraten unterscheiden, so zeigt sich ihre phylogenetische Verwandtschaft doch genetisch (Fritsch & Beisel, 2001). Aus der sensorischen Verarbeitung von Strömungsgeschwindigkeiten mit Hilfe der im Seitenlinienorgan primitiver Fische angeordneten Haarzellen entwickelte sich früh die Spezialisierung zur Detektion von Unterwasserschall (Fay & Popper, 2000). In verschiedenen Klassen von Fischen entwickelte

sich akustische Kommunikation, die wiederum zu weiteren Spezialisierungen des Hörsystems zur Optimierung dieser Kommunikation geführt haben könnte (Ladich, 2000). Solche Entwicklungen beeinflussten nicht nur die Ausgestaltung der Rezeptororgane selbst zum Innenohr mit Basilar-Papille und Vestibularapparat, sondern auch deren Anbindung an das Nervensystem (Fritzsche & Beisel, 2004).

Als Anpassung von landlebenden Tetrapoden entwickelten sich vor etwa 250 bis 210 Millionen Jahren unabhängig voneinander verschiedene Arten von Trommelfellen in fünf Gruppen, unter anderem auch den frühen Säugern (Christensen-Dalsgaard & Carr, 2008; Manley et al., 1998). Das Trommelfell ermöglicht Wirbeltieren an Land die Wahrnehmung von hochfrequenten Schallsignalen (Christensen-Dalsgaard & Carr, 2008). Entsprechende Anpassungen der neuronalen Verarbeitung folgten dieser Entwicklung. Auch spezielle Eigenschaften der Haarzellen selbst, wie zum Beispiel ihre Motoraktivität und damit die Grundlage zur Verstärkung der Signale in der Cochlea, entstand schon zur Zeit des Landgangs der Wirbeltiere (Manley et al., 1998). Die für die präzise Verarbeitung der zeitlichen Charakteristika von (Luft)Schall notwendigen neuronalen Strukturen entwickelten sich schließlich innerhalb der letzten 100 Millionen Jahre in ausgeprägter Form parallel bei Vögeln und Säugern, zwei Tiergruppen, bei denen Schall eine wichtige Rolle in der Kommunikation spielt (Carr & Soares, 2002; Manley et al., 1998).

Bei Säugern sind die zur zeitlichen Verarbeitung unabdingbaren neuronalen Verarbeitungsstrukturen im Hirnstamm und Mittelhirn angelegt und bei allen rezenten Säugetierordnungen stark konserviert (Carr & Soares, 2002). Die Verarbeitung der verschiedenen Signaleigenschaften in Kerngebieten des Hirnstamms und Mittelhirns ist auch bei der Spezialisierung von Säugerhörsystemen in den letzten 50 Millionen Jahren, z.B. bei der Ultraschallortung von Fledermäusen (Jones & Teeling, 2006) und Walen (Nummela et al., 2004, 2007), weitestgehend erhalten geblieben. Noch jüngere Entwicklungen, vor allem die Evolution menschlicher Sprache, basieren auf einer Anpassung der kortikalen Strukturen zur Lautverarbeitung und -generierung (Lieberman, 2002). Damit weist auch ein hochkomplexes auditorisches System, wie das des Menschen, in der sensorischen Grundlage sowie der subkortikalen neuronalen Verarbeitung die bei allen Säugern vorhandenen Elemente auf.

1.2 Grundlagen der Schallphysik

Zum besseren Verständnis von Untersuchungen zur Schallverarbeitung ist eine Betrachtung von Schall als physikalischem Phänomen sehr hilfreich. Anhand der wesentlichen Schalleigenschaften wird deutlich, auf welche Arten bestimmte Signalcharakteristika vom Hörsystem extrahiert und verarbeitet werden können.

Schall breitet sich in einem Medium ausgehend von einer schwingenden Schallquelle wellenförmig aus. Im Medium kommt es zu einer abwechselnden lokalen Kompression und Verdünnung. Die Moleküle des Mediums oszillieren um ihre Ausgangsposition im Raum. Die Gesamtamplitude der Druckschwankungen korreliert dabei mit der subjektiven Wahrnehmung von Lautstärke, bzw. der zur menschlichen Wahrnehmung proportionalen, messbaren Lautheit. Innerhalb eines Mediums ist die Schallgeschwindigkeit unabhängig von Amplitude und Frequenz eines Signals konstant.

Die Frequenz von Schallwellen steht in Beziehung zur wahrgenommenen Tonhöhe eines Schallsignals. Die Tonhöhe eines reinen Tones, also einer Sinusschwingung mit nur einer Frequenz, entspricht seiner Frequenz. Die Tonhöhe von Klängen, also Signalen bestehend aus mehreren Frequenzkomponenten in ganzzahligem Verhältnis zueinander, entspricht in erster Näherung¹ der Tonhöhe der Grundfrequenz des Klanges. Dies ist auch dann der Fall, wenn die Grundfrequenz selbst in dem zusammengesetzten Signal fehlt. In diesem Fall bleibt die (fehlenden) Grundfrequenz als periodische Änderung der Signalamplitude über die Zeit erhalten. Die übrigen Frequenzkomponenten oder Obertöne (auch ‚Harmonische‘ genannt) eines Klanges tragen wesentlich zur Klangfarbe bei.

Klänge werden im Tierreich häufig zur akustischen Kommunikation verwendet (Marler, 1961). Gerade in der neuronalen Verarbeitung menschlicher Sprache sind die Signaleigenschaften von Klängen – repräsentiert in den Vokalen und stimmhaften Konsonanten der Sprache – von großer Bedeutung. Allerdings sind natürliche Vokale oder tierische Laute oft sehr komplex aufgebaut. In biologischen Untersuchungen wird deshalb mit einfacheren Signalen gearbeitet, die aber die zu untersuchende Eigenschaft enthalten. Zur Untersuchung der Verarbeitung von periodischen Änderungen der Signalamplitude (‚Signalperiodizität‘) bieten sich sinusförmige Amplitudenmodulationen (SAMs) an. Diese Signalform hat nicht nur eine Ähnlichkeit mit Kommunikationssignalen, sondern ermöglicht durch das Fehlen einer Grundfrequenz (Abbildung 2.5c vgl. auch Material und Methoden,

¹ Untersuchungen der auditorischen Wahrnehmung des Menschen zeigten, dass einige Menschen bei bestimmten Signaltypen (komplexe Signale mit fehlender Grundfrequenz) anscheinend dazu tendieren, auch höherfrequente Obertöne zur Beurteilung der Tonhöhe heranzuziehen (Schneider et al., 2005). Demnach lassen sich Menschen grob in „Grundtonhörer“ und „Obertonhörer“ einteilen. (Vgl. auch Abschnitt 1.5)

Abschnitt 2.3.3.) auch einen tieferen Einblick in die Periodizitätsanalyse des Hörsystems. Bei fehlender Grundfrequenz liefert die Frequenzanalyse des Innenohres allein keine Information über die Signalperiode. Die Information steckt im Verhältnis der Harmonischen zueinander und – wie oben beschrieben – in der periodischen Änderung der Signalamplituden. Aus der Analyse dieser Parameter durch das Hörsystem entsteht ein Tonhöhereindruck. Die wahrgenommene Tonhöhe einer SAM ergibt daher in erster Näherung die Modulationsperiode. Die Untersuchung dieses Phänomens ermöglicht einen allgemeinen Einblick in die Periodizitätsverarbeitung.

Zusammengesetzte Signale, bei denen die Frequenzkomponenten in keinem einfachen Verhältnis zueinander stehen, nennt man Geräusche. Geräusche können als „hell“ oder „dunkel“ klingend wahrgenommen werden. Dabei ist entscheidend, in welchem Frequenzbereich das Signal die höchste Energie besitzt. Dieser Zusammenhang zwischen Frequenzbereich und Klangfarbe gilt auch bei Klängen, unabhängig von der wahrgenommenen Tonhöhe.

1.3 Das Säugerohr

1.3.1 Das Außen- und Mittelohr

Bei Säugern trifft Umgebungsschall zunächst auf den außenliegenden Teil des Ohrs, die Ohrmuschel oder Pinna. Diese knorpelige Struktur sammelt und bündelt den Schall und leitet ihn an den Gehörgang weiter. Neben dieser Grundfunktion führen Resonanzen durch die besondere geometrische Ausformung des Außenohres aber auch zu einer Verstärkung des Drucks bestimmter Frequenzbereiche. Beim Menschen etwa wird der Bereich zwischen 2 und 7 kHz um etwa 15 bis 20 dB verstärkt (Pickles, 2008). Die Verstärkung weist Maxima bei etwa 2,5 kHz und 5,5 kHz auf, die auf Resonanzeffekten der Ohrmuschel und des Gehörgangs beruhen. Die genaue Lage der Frequenzmaxima ist von der horizontalen und vertikalen Position der Schallquelle abhängig (Rice et al., 1992; Shaw, 1974). Ähnliche Effekte konnten auch für die mongolische Wüstenrennmaus (*Meriones unguiculatus*) ermittelt werden (Grace et al., 2008). So bereitet das Außenohr Schallsignale bereits in einer Weise auf, die die Lokalisierung der Schallquelle erleichtert.

Durch den Gehörgang wird der Schall zum Trommelfell (*Tympanum*) weitergeleitet (vgl. Abbildung 1.1). Die Schwingungen des Trommelfells versetzen die Gehörknöchelchenkette des Mittelohres (*Malleus*, *Incus* und *Stapes*) in Bewegung. Die Gehörknöchelchen befinden sich in der luftgefüllten Paukenhöhle (*Cavum tympani*). Die Wüstenrennmaus besitzt, wie alle Nager, eine blasenförmige Erweiterung der Paukenhöhle, die sogenannte Paukenblase (*Bulla tympanica*). Diese bei Wüstennagern besonders ausgeprägte anatomische Besonderheit ermöglicht ihnen die Wahrnehmung tiefer Frequenzen. Diese werden durch die Vergrößerung des Mittelohrraumes und die daraus resultierende geringere Verdichtung durch die Schwingungen des Trommelfells, weniger stark gedämpft als in den wesentlich kleineren Paukenhöhlen anderer Kleinsäuger (Fleischer, 1973; Lay, 1972). Die Übertragung der Schwingungen über die Gehörknöchelchen bewirkt eine Impedanzanpassung zwischen der Luft und der dichteren Perilymphe des Innenohres. Der am Trommelfell anliegende Druck wird auf das beim Menschen etwa 17-fach kleinere, ovale Fenster übertragen, während sich die Auslenkung durch die Hebelwirkung der Gehörknöchelkette verkleinert (Heldmaier & Neuweiler, 2003). Der Druck wird beim Menschen dadurch, abhängig von der Frequenz, um maximal 26 dB verstärkt (Kurokawa & Goode, 1995). Bei der Wüstenrennmaus beträgt die Druckverstärkung durch das Mittelohr maximal 38 dB (Olson, 1998). Die Impedanzwandlung des Mittelohrs verhindert einen Reflektionsverlust, der an der Grenzfläche zwischen Luft und Perilymphe ohne diese Transduktion mehr als 99% der eingehenden Schallenergie betragen würde.

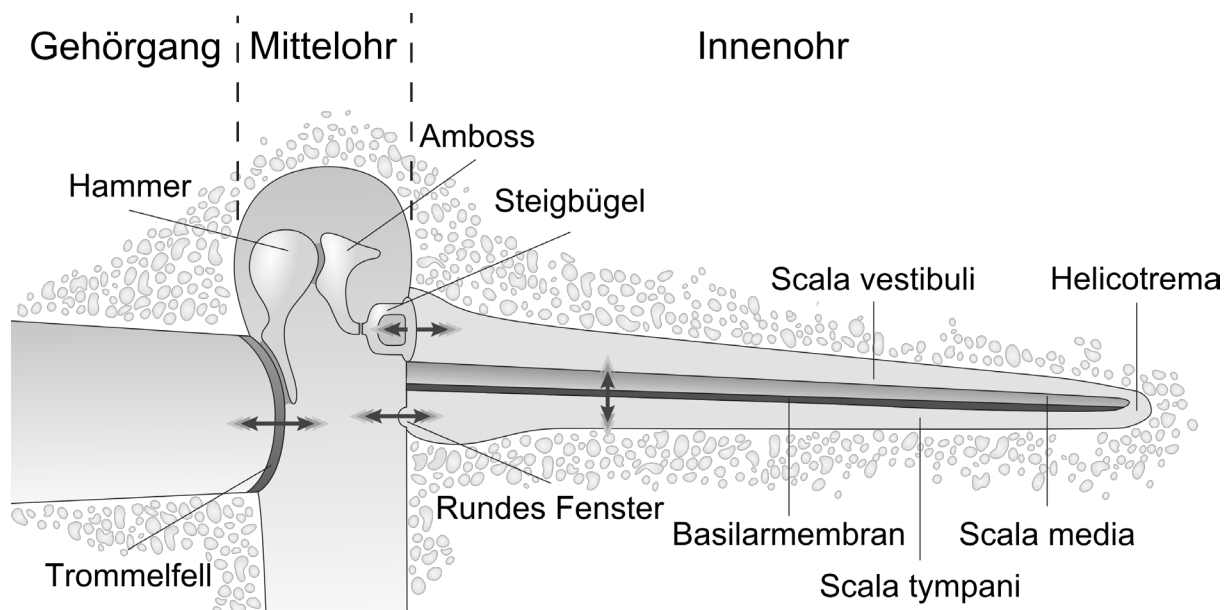


Abbildung 1.1 Der Aufbau des Ohrs

Die Abbildung zeigt schematisch den Aufbau des menschlichen Ohrs mit entrollter Cochlea. Der vom Außenohr durch den Gehörgang weitergeleitete Schall trifft zunächst auf das Trommelfell. Von dort wird er auf Hammer, Amboss und Steigbügel übertragen und versetzt die Perilymphe der *Scala vestibuli* am ovalen Fenster in Schwingung. Ein Druckausgleich erfolgt über das runde Fenster. Die Bewegung der *Scala vestibuli* und der, mit ihr am *Helicotrema* verbundenen, *Scala tympani* überträgt sich auf die Membranen der mit Endolymphe gefüllten *Scala media* mit dem Cortischen Organ. Hohe Frequenzen erzeugen ein Maximum der Schwingungsamplitude an der Basis, das Maximum für niedrige Frequenzen entsteht apikal. (Abbildung verändert nach Fettiplace & Hackney, 2006)

1.3.2 Das Innenohr

Zum im Felsenbein eingebetteten Innenohr gehören die Cochlea mit dem Cortischen Organ sowie die Bogengänge des Vestibularapparats.

In der schneckenförmig aufgewundenen Cochlea werden die durch Schall erzeugten Schwingungen in elektrische Impulse umgewandelt. Zunächst werden die Schwingungen des Mittelohrs am ovalen Fenster auf die *Scala vestibuli* übertragen (vgl. Abbildung 1.1). Durch die Perilymphe der *Scala vestibuli* setzt sich die Schwingung in der Cochlea fort und überträgt sich auf die elastische, mit Endolymphe gefüllte *Scala media* und die darunterliegende *Scala tympani*. Die *Scala media* ist durch die Reissnersche Membran von der über ihr liegenden *Scala vestibuli* und durch die Basilarmembran von der unter ihr liegenden *Scala tympani* abgegrenzt. *Scala vestibuli* und *Scala tympani* sind an ihrer Spitze über das *Helicotrema* miteinander verbunden. Ein Ausgleich der Druckschwankungen erfolgt am runden Fenster, das die *Scala tympani* durch eine elastische Membran vom Mittelohr trennt.

Das Cortische Organ, das eigentliche Hörsinnesorgan, liegt auf der Basilarmembran (vgl. Abbildung 1.2). Es besteht aus drei Reihen äußerer Haarzellen, sowie einer Reihe innerer

Haarzellen, die jeweils von Stützzellen umgeben sind. An ihrem oberen Ende werden die Haarzellen von der Tektorialmembran überdeckt. Die äußeren Haarzellen sind mit ihren Stereozilien fest in der Tektorialmembran verankert, die inneren Haarzellen nicht. Tektorialmembran und Basilarmembran besitzen jeweils unterschiedliche Drehpunkte (vgl. Abbildung 1.2). Dadurch kommt es bei Schwingung der Membranen zu einer Scherbewegung.

Der Aufbau der Basilarmembran ist über ihre Länge nicht homogen. Ihre Elastizität und Breite nimmt von der Basis am ovalen Fenster zum Apex am Helicotrema kontinuierlich zu. Diese Änderung der mechanischen Eigenschaften führt dazu, dass auftreffende Schwingungen sich in Form einer Wanderwelle über die Basilarmembran ausbreiten. Abhängig von der Frequenz des eingehenden Schallsignals erreicht die Wanderwelle ihre maximale Auslenkung an unterschiedlichen Stellen der Basilarmembran. Damit bilden die Maxima der Auslenkung den gesamten Hörbereich über die Länge der Basilarmembran (Mensch: 20 - 40 mm, Ulehlová, Voldrich, & Janisch, 1987; Wüstenrennmaus: 11 mm, Müller, 1996) ortsspezifisch ab, hohe Frequenzen näher an der Basis, tiefe Frequenzen näher am Apex. Dieses Prinzip wird auch als Cochleotopie oder Tonotopie bezeichnet. Das Prinzip der ortsspezifischen Frequenzabbildung bleibt im Hörsystem bis zum auditorischen Cortex erhalten.

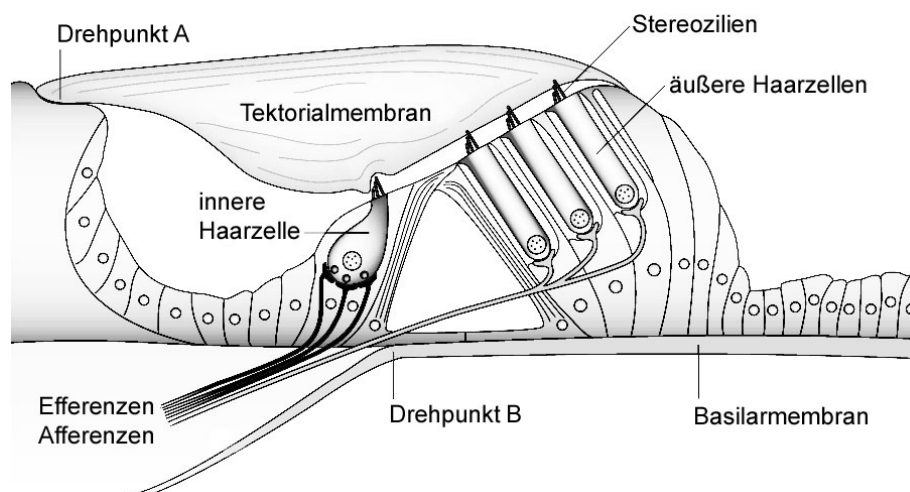


Abbildung 1.2 Das Cortische Organ

In der Abbildung ist der Aufbau des menschlichen Cortischen Organs schematisch dargestellt. Eingebettet in Stützzellen liegen drei Reihen äußerer sowie eine Reihe innerer Haarzellen auf der Basilarmembran. Überdeckt werden die Stereozilien der Haarzellen von der Tektorialmembran. Die längsten Stereozilien der äußeren Haarzellen sind in ihr verankert. Bei Schwingung kommt es zu einer Scherbewegung zwischen Basilar- und Tektorialmembran. Vom Spiralganglion ausgehende Efferenzen und Afferenzen der inneren, bzw. äußeren Haarzellen verlaufen durch das Felsenbein. (Abbildung verändert nach Fettiplace und Hackney 2006)

Vor allem bei kleinen Schalldruckpegeln wird dieser passive Mechanismus noch durch eine aktive Verstärkung der maximalen Auslenkung unterstützt. Die Bewegung von Basilar- und

Tektorialmembran zueinander führt zum Abbiegen der Stereozilien der äußeren Haarzellen. Scheren die Stereozilien zur längsten aus, öffnen sich über Proteinbrücken mechanisch Kaliumkanäle. Aus der kaliumreichen Endolymphe kommt es nun zu einem Einstrom von überwiegend Kaliumionen, sowie Kalziumionen. In der Zellmembran der äußeren Haarzellen ist das Motorprotein Prestin eingebaut. Durch die Depolarisation der Haarzelle kommt es zur Dissoziation von Chloridionen und damit zur Aktivierung des Proteins, welche zu einer Verkürzung der äußeren Haarzellen führt (Fettiplace & Hackney, 2006). Scheren die Stereozilien in die entgegengesetzte Richtung aus, verlängern sich die Haarzellen wieder. Diese aktive Bewegung der, mit der Tektorialmembran fest verbundenen, äußeren Haarzellen führt zu einer bis zu hundertfachen Verstärkung der Auslenkung (Géléoc & Holt, 2003) und trägt so zu einer stark erhöhten Sensitivität bei.

Die Umwandlung der Schwingungen in elektrische Impulse wird vornehmlich durch die inneren Haarzellen vermittelt. Wie bei den äußeren Haarzellen bewirkt auch bei den inneren ein Ausscheren der Stereozilien einen KaliumEinstrom. Als sekundäre Sinneszellen besitzen die inneren Haarzellen keine Axone. Sie werden von Neuronen des Spiralganglions innerviert. Die Depolarisation der äußeren Haarzellen führt zu einer durch Kalzium vermittelten Ausschüttung des exzitatorischen Transmitters Glutamat in den synaptischen Spalt. Dadurch werden in den nachgeschalteten Neuronen Aktionspotenziale ausgelöst, die dann über das Spiralganglion zum Hirnstamm weitergeleitet werden. Eine Haarzelle wird dabei konvergent von bis zu 30 Afferenzen innerviert. Obwohl die inneren Haarzellen in deutlich geringerer Zahl als die äußeren vorliegen (Mensch: iHz ca. 3500, äHz ca. 12000, Pickles 2008), sind sie für die Transduktion nahezu der gesamten Schallinformation zuständig.

Im technischen Sinn stellt die Basilarmembran mit dem tonotopen Aufbau des Cortischen Organs eine Frequenzfilterbank dar, mit deren Hilfe eine Auftrennung eines eingehenden Signals nach seinem Frequenzgehalt erfolgt. Die Frequenzauftrennung in der Cochlea ist somit ein neuro-mechanisches Äquivalent zu einer Fourier-Analyse des Signals. Die Signalperiodizität wird im weiteren Verlauf der Hörverarbeitung anhand einer neuronalen Koinzidenzanalyse rekonstruiert.

1.3.3 Der Hörnerv

Die Axone und Dendriten der Neurone des Spiralganglions bilden den Hörnerv. Er stellt die Verbindung zwischen dem Cortischen Organ und dem *Nucleus cochlearis* im Hirnstamm her. Die inneren Haarzellen werden von sogenannten Typ-I-Neuronen des Spiralganglions innerviert. Diese Zellen sind bipolar und ihre Axone sind myelinisiert. Dieser Zelltyp macht 95% des Spiralganglions aus (Pickles 2008). Die übrigen 5% der Neurone sind unmyelinisiert, unipolar und innervieren die äußeren Haarzellen.

Neurone vom Typ-I werden lautstärkeabhängig durch akustische Signale aktiviert und haben zum Teil hohe Spontanraten. Ihre Reaktion auf reine Töne ist immer exzitatorisch. Die Frequenzabstimmung dieser Neurone ähnelt der Abstimmung der inneren Haarzellen und der Basilarmembran selbst. Das bedeutet, dass sie an ihrer Reaktionsschwelle nur auf eine Frequenz (charakteristische Frequenz, CF) reagieren. Bei höheren Lautstärken verbreitert sich der Frequenzbereich und bei sehr hohen Lautstärken, d.h. 70 dB oder mehr über der Reaktionsschwelle, kommt es zum Teil zu einer starken Verbreiterung der Frequenzabstimmung, besonders in Richtung niedriger Frequenzen („*low-frequency tail*“). Ältere Untersuchungen ließen die Vermutung zu, dass dies mit den Eigenschaften des Mittelohrs zusammenhängen könnte (Kiang et al., 1967). Einen größeren Anteil dürften allerdings die Wanderwellen haben, die mit sehr großen Amplituden nach dem Erreichen ihres Maximums nicht sofort abgedämpft werden und so über die CF hinaus zu niedrigeren Frequenzen laufen, bevor sie ihre Energie vollständig verlieren. Die Reaktionsschwelle liegt bei 90% der Fasern in einem Bereich von etwa 10 dB über der absoluten Hörschwelle bei den bisher untersuchten Säugern. Die restlichen 10% verteilen sich in einem Bereich von 60 dB darüber (Pickles 2008).

Eine Erhöhung der Lautstärke bei gleichbleibender Frequenz führt zu einer Erhöhung der neuronalen Aktivität (Aktionspotenziale pro Sekunde, Feuerrate) entlang eines sigmoidalen Kurvenverlaufs. Der Lautstärkebereich, in dem die Feuerrate ansteigt, bevor es zu einer ‚Sättigung‘ ohne weiteren Anstieg kommt, wird als dynamischer Bereich bezeichnet. Typ-I Hörnervfasern haben in der Regel einen dynamischen Bereich von 20-30 dB. Nur Fasern mit hohen Reaktionsschwellen zeigen dynamische Bereiche von bis zu 60 dB, selten auch höher (Yates et al., 1990).

Bei niedrigen Frequenzen, die am Apex der Basilarmembran abgebildet werden, zeigen Hörnervfasern eine Ankopplung ihrer Antwort an die Phasenlage des Stimulus. Diese basiert auf der Auslenkung der Stereozilien der inneren Haarzellen. Die Haarzellen werden bei Auslenkung in Richtung des längsten Stereoziliums depolarisiert und bei Auslenkung in die entgegengesetzte Richtung hyperpolarisiert. Im auditorischen Nerv verschiedener Säuger nimmt die Stärke der Phasenkopplung für Stimulationsfrequenzen über 2 kHz ab und verschwindet bei Frequenzen über 5-6 kHz (Palmer & Russell, 1986; Rose et al., 1967). Beim Meerschweinchen ist eine Abnahme der Kopplungsstärke bereits ab 600 Hz zu beobachten und sie verschwindet bei Frequenzen über 3,5 kHz (Palmer & Russell, 1986).

1.4 Kerngebiete der aufsteigenden Hörbahn

Innerhalb der aufsteigenden Hörbahn der Säuger gibt es verschiedene, miteinander verbundene Kerngebiete der auditorischen Verarbeitung (vgl. Abbildung 1.3). Diese Kerngebiete sind zum Teil an die Verarbeitung bestimmter Signalparameter angepasst.

Die Verknüpfung der Gebiete untereinander und die anschließende Gesamtverarbeitung im auditorischen Cortex ermöglicht die Extraktion verhaltensrelevanter oder ‚wichtiger‘ Informationen aus einem akustischen Reiz. Für diese Aufgabe stehen verschiedene spezialisierte Neuronentypen in den jeweiligen Gebieten, sowie eine funktionsunterstützende neuroanatomische Anordnung innerhalb und zwischen den Kernen zur Verfügung. Untersuchungen der zentralen Hörbahn während der Individualentwicklung haben ein hohes Maß an Plastizität in den zentralnervösen Verbindungen gezeigt (Sanes & Bao, 2009). Die Reifung des auditorischen Systems ist dabei sowohl von Umwelteinflüssen als auch von einer kortikalen Rückverbindung zu den subcortikalen Kernen im Mittelhirn und Hirnstamm abhängig (absteigende Hörbahn, Kral, 2009; Suga, 2008; Kral et al., 2001).

Nach der plastischen Phase der Entwicklung ist das Hörsystem somit auf die während der Entwicklung vorherrschenden Umweltbedingungen eingestellt, und kann sich nur noch bedingt an neue Reize anpassen. Ähnliche Befunde zur juvenilen Plastizität des auditorischen Systems gibt es auch bei der Wüstenrennmaus. So fanden Seidl und Grothe, (2005), dass eine Störung der normalen Entwicklung der Schalllokalisierung in heranwachsenden Tieren zu einem weitgehend irreversiblen Funktionsverlust des Schalllokalisierungssystems bei adulten Tieren führt. Ähnliche Zusammenhänge sind auch bei der Reifung anderer akustischer Verarbeitungszentren wahrscheinlich.

Im Folgenden werden die Verarbeitungskerne von der *Cochlea* bis zum *Colliculus inferior* (IC) des Mittelhirns, dem Untersuchungsgebiet der vorliegenden Arbeit, anatomisch und physiologisch beschrieben. Das Hauptaugenmerk gilt dabei den Charakteristika der auditorischen Verarbeitung, die vor allem zur neuronalen Antwort des IC beitragen.

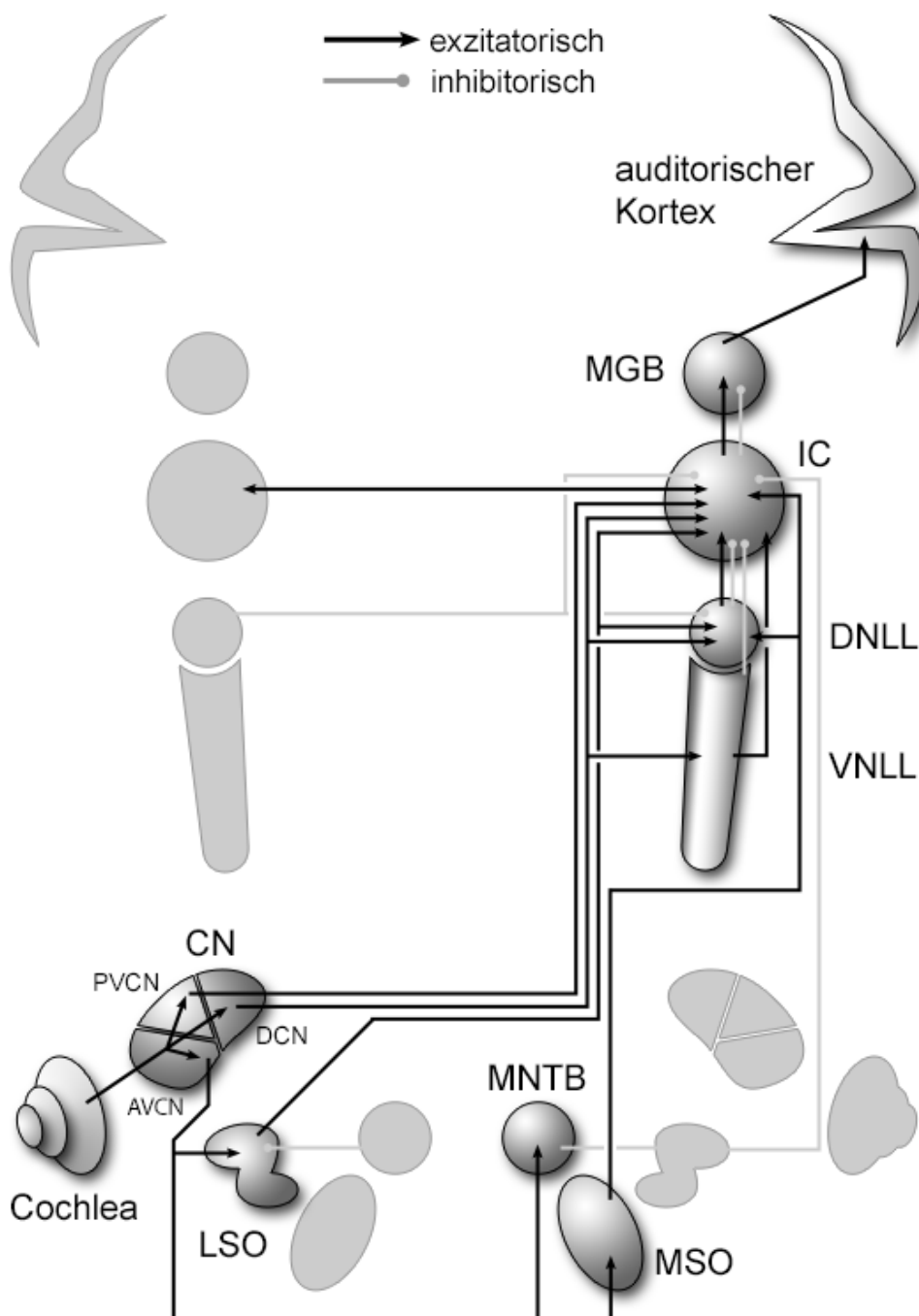


Abbildung 1.3 Die aufsteigende Hörbahn

In der Abbildung werden schematisch die Kerngebiete der aufsteigenden Hörbahn und ihre exzitatorischen (schwarz) und inhibitorischen (grau) Verknüpfungen gezeigt. Kerne des kontralateralen Verarbeitungsweges sind nur angedeutet und die Verknüpfungen werden zur besseren Übersicht nicht dargestellt.

CN: *Nucleus cochlearis* (engl.: Cochlear Nucleus); **AVCN:** antero-ventraler *Nucleus cochlearis*; **PVCN:** postero-ventraler *Nucleus cochlearis*; **DCN:** dorsaler *Nucleus cochlearis*; **LSO:** lateral-superiorer Olivenkomplex; **MSO:** medial-superiorer Olivenkomplex; **MNTB:** Medialer Nucleus des Trapezoid-Körpers (engl: Medial Nucleus of the Trapezoid Body); **VNLL:** ventraler Nucleus des *Lemniscus lateralis*; **DNLL:** dorsaler Nucleus des *Lemniscus lateralis*; **IC:** *Colliculus inferior* (engl: Inferior Colliculus); **MGB:** medialer Kniehöcker (engl. Medial Geniculate Body); weitere Erläuterungen in den Kapiteln zu den einzelnen Verarbeitungszentren.

1.4.1 Der *Nucleus cochlearis* (CN)

Die durch den Hörnerv aus der Cochlea vermittelte Hörinformation gelangt zunächst in den *Nucleus cochlearis* (CN). Dieser erste Verarbeitungskern der aufsteigenden Hörbahn kann histologisch und elektrophysiologisch in drei Gebiete unterteilt werden, einen antero- und einen postero-ventralen Kern (AVCN und PVCN) sowie einen dorsalen Kern (DCN). Die Afferenzen des Hörnervs enden in den drei Teilgebieten ortsspezifisch für die durch sie vermittelte Frequenz. Dementsprechend sind die Kerne des CN in ‚tonotopen Frequenzkarten‘ organisiert (Osen, 1970). In den Teilgebieten liegen Zellen, die auf niedrige Frequenzen reagieren, antero-ventral und solche, die hohe Frequenzen verarbeiten, postero-dorsal.

Jeder Kern hat eine charakteristische Kombination von Zelltypen, die sich durch ihre Morphologie, ihre elektrischen Eigenschaften und ihre Verknüpfungen innerhalb der Hörbahn unterscheiden (Cant & Benson, 2003; Oertel, 1991).

1.4.1.1 Der antero-ventrale Kern des *Nucleus cochlearis* (AVCN)

Im antero-ventralen Kern des *Nucleus cochlearis* kommen überwiegend zwei Subtypen sogenannter buschartiger Zellen (*bushy cells*) vor: große und kleine sphärische Büschelzellen (*spherical bushy cells*; s-Büschelzellen; Osen, 1969, 1970). Der große Subtyp überwiegt im vorderen Teil des AVCN. Eingang erhalten diese Zellen ausschließlich aus dem apikalen Bereich der Cochlea (Katze, Osen 1969). Sie werden somit von niedrigen Frequenzen aktiviert. Die kleinen s-Büschelzellen liegen vorwiegend weiter posterior im AVCN und erhalten wahrscheinlich Eingang von der gesamten Cochlea (Osen 1970). Allerdings konnten morphologische Unterschiede dieser Zelltypen nicht bei allen untersuchten Säugern gezeigt werden. So konnte für das Meerschweinchen zwar eine unterschiedliche Packungsdichte der s-Büschelzellen im anterioren und posterioren Teil des AVCN nachgewiesen werden, jedoch kein Unterschied in der Zellgröße (Hackney et al., 1990). Bei der mongolischen Wüstenrennmaus gibt es zwar große und kleine s-Büschelzellen, sie sind aber nicht räumlich voneinander getrennt und treten gemischt im anterioren AVCN auf (Wüstenrennmaus und Beutelratte, Bazwinsky et al., 2008).

Beide Subtypen zeichnen sich durch ihre kurzen proximalen Dendriten und zahlreiche faserige sekundäre Dendriten aus. Exzitatorisch werden vorwiegend die primären Dendriten von Fasern des auditorischen Nervs über Riesensynapsen, sogenannte Held'sche Calyces, innerviert. Der andere Teil der Eingänge ist nicht-cochleären Ursprungs und wirkt inhibitorisch, vermittelt durch GABA, Glycin oder beide Transmitter (Cant & Benson, 2003). Die starke und zeitgenaue Exzitation der Zellen durch Fasern des auditorischen Nervs führt zu einem Reaktionsmuster der s-Büschelzellen, das dem der primären Fasern des

auditorischen Nervs sehr ähnlich ist, und daher als ‚primär-ähnlich‘ (*primary-like*) bezeichnet wird (Babalian et al., 2003; Woolf & Ryan, 1985).

Die s-Büschelzellen projizieren direkt zum superioren Olivenkomplex (SOC) und tragen dort sowohl zum interauralen Vergleich der Signallaufzeit als auch zum interauralen Intensitätsvergleich bei (Katz: Smith, Joris, & Yin, 1993; Gerbil: Taschenberger & Gersdorff, 2000; Ratte: Behrend, Brand, Kapfer, & Grothe, 2002).

Neben den sphärischen Büschelzellen liegen im AVCN sogenannte globuläre Büschelzellen (*globular bushy cells*; *g*-Büschelzellen). Sie wurden in allen bisher untersuchten Säugerspezies gefunden (Cant & Benson, 2003). Zellen dieses Typs erhalten exzitatorische Eingänge von bis zu 40 Fasern des auditorischen Nervs (Spirou et al., 2005). Diese Art der Innervierung führt zu einer Antwortcharakteristik mit starker Onset-Betonung der *g*-Büschelzellen (Friauf & Ostwald, 1988).

Wie auch die s-Büschelzellen erhalten die *g*-Büschelzellen inhibitorische Eingänge aus verschiedenen auditorischen Kerngebieten und auch aus dem AVCN selbst. Zum Teil ist die Inhibition an die Frequenz akustischer Stimuli gekoppelt. Daher können Zellen beiderlei Typs durch Töne ausreichender Intensität und Frequenz inhibiert werden (Kopp-Scheinpflug et al., 2002).

Die *g*-Büschelzellen projizieren vor allem zum medialen Kern des Trapezkörpers (MNTB) und tragen zur Verarbeitung interauraler Intensitätsunterschiede bei (Smith et al., 1993).

1.4.1.2 Der postero-ventrale Kern des Nucleus cochlearis (PVCN)

Im postero-ventralen Kern des *Nucleus cochlearis* gibt es vier Hauptzelltypen. Neben den bereits besprochenen globulären Büschelzellen treten noch zwei Typen, die sogenannten Sternzellen (*stellate cells*) sowie Oktopuszellen (*octopus cells*) auf.

Sternzellen werden in T- (ihre Projektionen verlaufen über den Trapezoid Körper) und D-Sternzellen (sie projizieren dorsalwärts innerhalb des *Nucleus cochlearis*) unterschieden (Oertel, 1991).

Die T-Sternzellen machen im PVCN einen Anteil von etwa 95% der Neurone aus (Pickles 2008). Diese Zellen sind auch unter der Bezeichnung Typ-I-multipolare Zellen in der Literatur bekannt und wurden bei verschiedenen Säugerspezies nachgewiesen (Cant und Benson 2003). Sie erhalten nur von einem eng begrenzten Bereich der Cochlea exzitatorische Eingänge (Doucet et al., 1999; Doucet & Ryugo, 1997; Oertel et al., 1990). Die Erregung erreicht die Neurone mit einer Verzögerung zwischen 0,48 und 0,92 ms (Ferragamo et al., 1998a). Das Reaktionsmuster dieser Zellen koppelt nicht nur an die Signalperiode des Stimulus, sondern hat auch eine eigene, nicht stimulusbezogene Periodizität. Diese periodische Aktivierung ist vor allem zu Beginn der Reaktion deutlich, bleibt aber zum Teil während der gesamten Stimulationsdauer erhalten. Dieses Reaktionsmuster wird der Form

des Peri-Stimulus-Zeit-Histogramms entsprechend als „*chopper response*“ oder „*sustained chopper response*“ bezeichnet (Smith & Rhode, 1989).

Außerdem wird dieser Zelltyp über GABAerge und glycinerge Synapsen aus verschiedenen auditorischen Kerngebieten inhibiert (Juiz et al., 1996; Kolston et al., 1992). Dadurch entsteht bei *T*-Sternzellen oft eine schmalbandige Aktivierung, die in einigen Fällen von breiteren inhibitorischen Frequenzbereichen umschlossen ist. Diese Eigenschaft spielt wahrscheinlich bei der Verarbeitung und Codierung komplexer Signale eine Rolle.

D-Sternzellen (auch als Typ-II oder D-multipolare Zellen bekannt) erhalten im Gegensatz zu den *T*-Sternzellen Eingänge aus einem breiten Frequenzbereich aus der Cochlea. Ihre Antwortreaktion ist durch einige Aktionspotenziale in regelmäßigem Abstand zu Reaktionsbeginn und einem raschen Abfall der Reaktion nach 6 bis 10 ms gekennzeichnet. Die Unterdrückung der Reaktion ist auf verzögert auftretende Inhibition, die eventuell durch inhibitorische Interneurone vermittelt wird, zurückzuführen (Paolini & Clark, 1999).

Die Projektionen dieser Zellen sind überwiegend inhibitorisch und verteilen sich sowohl im ipsi- als auch im kontralateralen *Nucleus cochlearis*. Besonders ausgeprägt sind die Verbindungen zum ipsilateralen dorsalen *Nucleus cochlearis* (DCN), wo sie breitbandige Inhibition vermitteln (Smith et al., 2005; Paolini & Clark, 1999).

Die vierte wichtige Zellgruppe im PVCN bilden die Oktopuszellen. Dieser Neuronentyp zeichnet sich durch seine Größe und Komplexität aus. Der Zellkörper ist mit kurzen Fortsätzen, „*stubby appendages*“, überzogen, wodurch es zu einer beträchtlichen Vergrößerung der Zelloberfläche kommt (Morest, 1973). Die meist unidirektional vom Zellkörper ausgehenden, ‚tentakelförmigen‘ Dendriten haben einen großen Querschnitt. Afferenzen sind durch großflächige Synapsen mit den Oktopuszellen verbunden. Die Eingänge terminieren sowohl an den Dendriten als auch am gesamten Zellkörper. Oktopuszellen erhalten Eingänge aus einem breiten cochleären Frequenzbereich (Smith et al., 2005; Godfrey et al., 1975). Die neuronale Antwortreaktion auf Sinussignale erfolgt nach kurzer Latenz hauptsächlich am Stimulusbeginn. Bei periodischen Signalen kommt es zu einer Phasenkopplung an die Signalperiode. Somit gehören Oktopuszellen zu den Onset-Neuronen. Allerdings können sie auch den zeitlichen Transienten von komplexen Signalen mit großer Genauigkeit folgen. Dabei kann die stimulusgekoppelte Feuerrate einer einzelnen Zelle mehr als 500 Aktionspotenziale pro Sekunde betragen. Ihre nichtlinearen Membraneigenschaften ermöglichen es ihnen sogar, einzelne Aktionspotenziale als Reaktion auf eine konstante Depolarisation zu generieren (Smith et al. 2005). Oertel und Kollegen (Oertel et al., 2000) gehen daher von einer funktionellen Rolle der Oktopuszellen bei der Verarbeitung komplexer, breitbandiger akustischer Signale, wie sie zum Beispiel in der menschlichen Sprache auftreten, aus (dazu auch Ferragamo & Oertel, 2002).

Die Hauptprojektionen der Oktopuszellen verlaufen über den akustischen Streifenkörper (*Stria*) zum kontralateralen ventralen Kern des *Lemniscus lateralis* (VNLL) im Mittelhirn. Allerdings sind auch Projektionen zu den ipsi- und kontralateralen superioren paraolivären und zu den dorsomedialen periolivären Kernen bekannt (Cant & Benson, 2003).

1.4.1.3 Der dorsale Kern des Nucleus cochlearis (DCN)

Der Aufbau des dorsalen Kerns des *Nucleus cochlearis* ist komplizierter als es bei den ventralen Kernen der Fall ist. Der DCN besteht aus mehreren Zellschichten. In der äußersten Schicht liegen kleine Interneurone und Körnerzellen mit ihren Axonen. In der mittleren Schicht liegen Pyramidenzellen (oder Spindelzellen), die den größten Anteil an den Zellen des DCN haben und außerdem Radialzellen (*cartwheel cells*). In der innersten Schicht liegen Riesen- und Vertikalzellen (*giant- und vertical cells*, Pickles 2008).

Die Neurone des DCN sind untereinander in einem komplexen Netzwerk verbunden, das im Aufbau an das *Cerebellum* erinnert (Oertel & Young, 2004). In diesem Netzwerk sind die Körnerzellen, deren Axone in der sogenannten molekularen Schicht des DCN parallel zueinander verlaufen, exzitatorisch mit den Radial-, den Riesen- und Pyramidenzellen verbunden. Sie selbst erhalten dabei erregende Eingänge aus verschiedenen Hirnarealen wie den Oktopuszellen des PVCN, dem *Colliculus inferior* (IC), dem auditorischen Cortex aber auch aus der vestibulären Peripherie und der *Pons* und weiteren, nicht auditorischen Hirnarealen. GABAerg inhibiert werden die Körnerzellen von kleinen Interneuronen in der molekularen Schicht, die ihrerseits von Körnerzellen angeregt werden.

Die Radialzellen sind untereinander stark verknüpft. Sie vermitteln glycinerge Inhibition an Riesen- und Pyramidenzellen. Allerdings sind Radialzellen zum Teil über exzitatorische Synapsen mit Riesenzellen verbunden (Oertel & Young 2004).

Die Vertikalzellen agieren als inhibitorische (GABA) Interneurone. Sie werden von Fasern des auditorischen Nerven angeregt und inhibieren Riesen- und Pyramidenzellen. Allerdings bekommen auch die Vertikalzellen inhibitorische Eingänge von den *D*-Sternzellen des PVCN (Oertel & Young 2004).

Riesen- und Pyramidenzellen erhalten exzitatorische Eingänge vom auditorischen Nerv und der molekularen Schicht des DCN. Inhibiert werden sie von Radial-, Vertikal- und *D*-Sternzellen. Sie projizieren selbst hauptsächlich über den dorsalen akustischen Streifenkörper exzitatorisch in den kontralateralen IC (Oertel & Young, 2004; Cant & Benson, 2003). Zu einem kleinen Teil gibt es auch Verbindungen mit dem ipsilateralen IC, sowie innerhalb der Pyramidenzellschicht selbst.

Die komplexen inhibitorischen und exzitatorischen Verknüpfungen zwischen auditorischem Nerv, den verschiedenen Interneuronen und den Pyramidenzellen spiegeln sich auch in ihren Signalantworten wider. Ihr Reaktionsmuster ist vom „pauser“-Typ, das heißt, dass auf

eine starke Aktivierung zu Stimulusbeginn eine inhibitorische Pause folgt (Rhode & Smith, 1986a). Daneben gibt es Pyramidenzellen, deren Reaktion über die Dauer des Stimulus kontinuierlich zunimmt. In diesen Fällen spricht man von einer „*buildup*“ Reaktion (Rhode und Smith 1986). Beide Arten von Feuerverhalten hängen mit einer transienten Kaliumleitfähigkeit zusammen, welche die Feuerwahrscheinlichkeit der Zellen herabsetzt.

Es gibt einige Hypothesen zur Funktion der komplexen Verschaltung des DCN. Die Verschaltung mit nicht-auditorischen Zentren, die aber mit der Motorsteuerung und der Bewegungskoordination zusammenhängen, spricht dafür, dass der DCN eine Rolle bei der Steigerung der auditorischen Leistungsfähigkeit spielt. So könnten etwa Geräusche, die durch Eigenbewegungen entstehen, aus motorischen und vestibulären Signalen vorhergesehen und aus dem Signal gerechnet werden (Oertel & Young, 2004; Tzounopoulos et al., 2004) oder es kommt zu einer Integration der auditorischen Information mit Informationen über die Ausrichtung der Pinna und Kopf, die bei der Schalllokalisation eine wichtige Rolle spielen (Oertel & Young, 2004; May, 2000).

Darüber hinaus spricht die Sensitivität der Neurone des DCN für komplex-periodische Signale und die Projektion in den IC auch für eine Rolle bei der Periodizitätsanalyse des auditorischen Systems. Von besonderer Bedeutung sind hier die „*pauser*“ Pyramidenzellen, denn sie könnten den zur Koinzidenzdetektion im IC erforderlichen verzögerten Eingang liefern (Bahmer & Langner, 2006a; Langner, 1992)

1.4.1.4 Zellspezifische Frequenzabstimmungen im CN

Die Neurone des CN unterscheiden sich neben ihrer Morphologie und histologisch bestimmbarer Lage innerhalb der Unterkerne des CN in ihrer Reaktion auf akustische Stimuli. In Abbildung 1.4 sind die fünf verschiedenen Frequenzabstimmungstypen dargestellt, die im CN unterschieden werden (nach Young, 1984). Der Grad der Inhibition nimmt von Typ I zu Typ V zu. Abstimmungen vom Typ I wurden ursprünglich den s-buschartigen Zellen des AVCN zugeordnet, da diese vorwiegend exzitatorische Eingänge vom auditorischen Nerv erhalten und Typ I Abstimmungen hauptsächlich in Bereichen auftraten, in denen histologisch auch eine hohe Dichte an s-buschartigen Zellen nachgewiesen werden konnte. Allerdings wurden nach genauer Untersuchung schmale, schwer nachzuweisende inhibitorische Seitenbanden neben den Abstimmungsbereichen von s-Büschelzellen gezeigt. Die Abstimmungsbereiche verändern sich durch eine Gabe von GABA- und Glycin-Antagonisten (Kopp-Scheinflug et al. 2002), was darauf hindeutet, dass sie durch Inhibition geformt werden. Auch inhibitorische Eingänge zu s-Büschelzellen wurden inzwischen nachgewiesen (Cant und Benson 2003). Somit könnten diese Zellen nicht nur, wie ursprünglich angenommen, dem Typ I, sondern auch dem Typ II oder sogar Typ III zugeordnet werden. Das heißt, dass Abstimmungen des Typ I möglicherweise auf eine

Fehlklassifizierung zurückzuführen sind, und dieser Typ eigentlich nicht im AVCN zu finden ist.

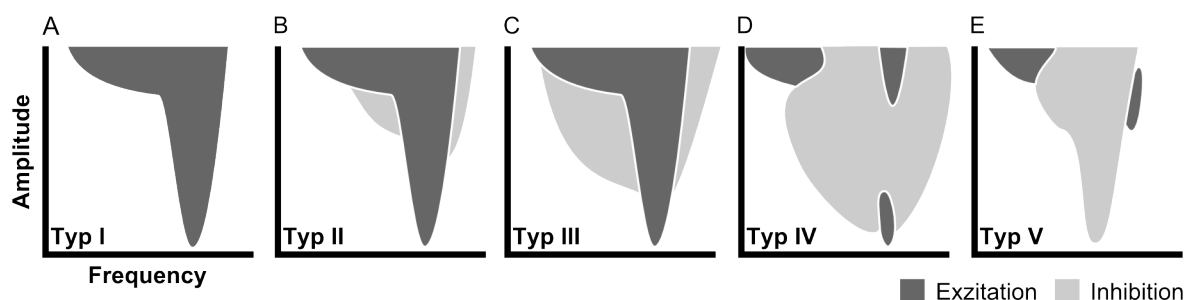


Abbildung 1.4 Typen der Frequenzabstimmung im CN

Neben einer Einteilung anhand ihrer Lage und morphologischen Eigenschaften können Zellen im CN anhand ihrer elektrophysiologischen Eigenschaften unterschieden werden. In der Abbildung sind schematisch die charakteristischen fünf Typen von Frequenzabstimmungen von Neuronen des CN gezeigt. Die Typen unterscheiden sich vor allem im zunehmenden Einfluss der Inhibition (A - E). Neurone des AVCN und PVCN zeigen vornehmlich exzitatorische Aktivität (A - C) während im DCN die Inhibition überwiegt (D und E). Die Fragezeichen stehen für variable Bereiche der einzelnen Aktivierungsmuster. (Abbildung nach Pickles 2008)

Ähnliche Vorbehalte, wie die oben beschriebenen, gelten natürlich auch für die Zuordnung aller anderen Abstimmungsmuster, aber unter Berücksichtigung der exzitatorischen und inhibitorischen Interaktionen der einzelnen Zelltypen lässt sich dennoch eine grobe Zuordnung vornehmen. So können die Oktopuszellen des PVCN dem Typ I zugeordnet werden, da für sie keine inhibitorischen Einflüsse bekannt sind (Smith et al. 2005). Dies gilt besonders für sehr breitbandige Abstimmungen ohne inhibitorische Bereiche. Zum Typ II können die Interneurone des DCN zugeordnet werden (Nelken & Young, 1994). Die T- und D-Sternzellen des PVCN könnten dem stärker inhibierten Typ III entsprechen (Smith & Rhode, 1989). Für die Typen IV und V kommen die stark inhibierten Pyramidenzellen des DCN infrage. Insbesondere Typ IV Reaktionen gehen von der Pyramidenzellschicht des DCN aus (Rhode et al., 1983). Anhand dieser groben Unterscheidung ist es möglich, neuronale Eingänge in höheren Kernen des auditorischen Systems ihrem Ursprung in den Unterkernen des CN zuzuordnen.

1.4.2 Der obere Olivenkomplex (SOC)

Der obere (superiore) Olivenkomplex (SOC) besteht aus insgesamt neun Unterkernen, von denen drei zur aufsteigenden Hörbahn gezählt werden. Die drei Hauptkerne sind der laterale und mediale Olivenkern sowie der mediale Kern des Trapezkörpers. Sie sind umgeben von lateralen und ventralen Kernen des Trapezkörpers, ventromedialem periolivaren Kern, dorsomedialem periolivaren Kern (auch superiorer para-olivärer Kern), dorsalem periolivaren Kern und dorsolateralen periolivaren Kern (Pickles 2008). Im Folgenden werden Aufbau und Funktion der drei Hauptkerne kurz besprochen.

1.4.2.1 Der laterale superiore Olivenkern (LSO)

Der laterale superiore Olivenkern (LSO) besteht aus einer in sich gefalteten Zellschicht. Der LSO besteht vorwiegend aus den Zellkörpern sogenannter Prinzipalzellen (*principal cells*, Behrend et al., 2002). Die Dendriten der Prinzipalzellen breiten sich weit in rostro-caudaler Richtung aus. Erregende, glutamaterge Eingänge erhalten die Zellen von den s-Büschelzellen des ipsilateralen AVCN und hemmende glycinerge Eingänge von den s-Büschelzellen des kontralateralen AVCN (Srinivasan et al., 2004). Der LSO ermöglicht so einen interauralen Pegelvergleich. Durch einen tonotopen Aufbau des LSO ergeben sich frequenzspezifische Pegelunterschiede („*interaural level difference*“, ILD), die zur Schalllokalisierung genutzt werden (Tollin & Yin, 2002).

Projektionen aus dem LSO gehen zum ipsi- und zum kontralateralen IC. Dabei kommt es kontralateral vorwiegend zur Erregung des IC und ipsilateral zur Hemmung mit einer geringen exzitatorischen Komponente.

1.4.2.2 Der mediale superiore Olivenkern (MSO)

Auch im medialen superioren Olivenkern (MSO) kommen überwiegend Prinzipalzellen vor. Sie sind zu einer dünnen Schicht geordnet. Neben den Prinzipalzellen kommen in dieser Schicht noch Marginal- und Sternzellen vor. Über ihre Funktion ist allerdings wenig bekannt. Die Prinzipalzellen erhalten beidseitig exzitatorischen Eingang aus dem AVCN. Die Innervierung stammt von s-Büschelzellen, die eine zeitgenaue Aktivierung des MSO mit kurzer Latenz ermöglichen (Pickles 2008). Daneben gibt es auch glycinerg-inhibitorische Eingänge (Brand et al., 2002).

Der MSO verarbeitet die interauralen Laufzeitdifferenzen („*interaural time delay*“, ITD) des Schalls und trägt somit ebenfalls zur Lokalisierung von Schallquellen bei. Er projiziert exzitatorisch in den ipsilateralen IC und dorsalen Kern des *Lemniscus lateralis* (DNLL).

1.4.2.3 Der mediale Kern des Trapezkörpers (MNTB)

Die Prinzipalzellen des medialen Kerns des Trapezkörpers (MNTB) fungieren als Umschaltstation zwischen den g-Büschelzellen des AVCN und dem LSO. Die Innervierung erfolgt über je eine Held'sche Calyx pro Prinzipalzelle. Neben diesen starken exzitatorischen Eingängen gibt es noch GABAerge und glycinerge inhibitorische Verbindungen aus den angrenzenden Nebenkernen des Olivenkomplexes. Das Antwortverhalten der Neurone des MNTB entspricht dem „*primary like*“ Typus. Die Verschaltung im MNTB führt zu einer Verbesserung der Phasenkopplung an eingehende Signale und zu einer Verschärfung der Abstimmungsbereiche am Signalanfang. Inhibitorische Projektionen gehen vom MNTB zum angrenzenden, ipsilateralen LSO und sowohl inhibitorisch als auch exzitatorisch zu den periolivaren Kernen (Pickles 2008).

1.4.3 Der *Lemniscus lateralis* (LL)

Alle Verbindungen von auditorischem Nerv, CN und SOC zum IC laufen auf beiden Seiten durch einen Fasertrakt, den *Lemniscus lateralis* (LL). Während einige Fasern den LL nur passieren, findet in anderen Fällen eine synaptische Umschaltung in den Kernen des LL statt. Anatomisch und physiologisch werden zwei Kerne des LL unterschieden, ein länglicher ventraler (VNLL) und ein eiförmiger dorsaler Kern (DNLL) (Portfors & Wenstrup, 2001a; Wu, 1999; Merchán & Berbel, 1996; Merchán et al., 1994). Daneben wird zum Teil noch ein intermediärer Kern (INLL) benannt (Portfors & Wenstrup, 2001a). Da der INLL nicht klar vom VNLL unterschieden werden kann, wird er im Folgenden nicht gesondert betrachtet.

1.4.3.1 Der ventrale Kern des *Lemniscus lateralis* (VNLL)

Der Haupteingang in den ventralen Kern des *Lemniscus lateralis* (VNLL) kommt aus den kontralateralen, tiefer gelegenen Zentren der Hörbahn. Allerdings wurde auch ein Anteil binauraler Neurone nachgewiesen, die richtungsabhängig auf interaurale Laufzeitdifferenzen reagieren (Batra & Fitzpatrick, 2002). Vor allem die Zellen des AVCN und PVCN und der MNTB projizieren in den VNLL. Daneben gibt es auch Projektionen von den periolivaren Kernen des SOC und dem MSO. Die Eingänge aus AVCN und PVCN haben ihren Ursprung in allen dort vorkommenden Zelltypen. Eine wichtige Rolle spielt die zeitgenaue Exzitation von den Oktopuszellen des PVCN (Adams, 1997; Schofield & Cant, 1997). Aber auch Multipolar- und s-Büschelzellen tragen stark zur Exzitation des VNLL bei. Allerdings sind die von ihnen ausgehenden Axone wesentlich dünner als die der Oktopuszellen (Wu, 1999; Schofield & Cant, 1997).

Die Struktur des VNLL ist nicht wie in anderen auditorischen Kerngebieten in tonotopen Schichten geordnet, sondern folgt einem komplexen Muster. Dennoch ist die zum Teil als „flicker-“ oder „mosaikartig“ beschriebene Innervierung deutlich frequenzbezogen (Kelly et al., 1998; Malmierca et al., 1998). Der komplizierte Aufbau des VNLL könnte Interaktionen zwischen den Frequenzkanälen ermöglichen, die wiederum zur Verarbeitung komplexer Signale im nachfolgenden Zentrum, dem *Colliculus inferior*, beitragen (Nataraj & Wenstrup, 2005; Malmierca et al., 1998). Der anatomische Aufbau des VNLL kann als helikal gedeutet werden (Benson & Cant, 2008; Langner et al., 2003; Merchán & Berbel, 1996).

Im VNLL sind mehrere Neuronentypen vertreten. Die Zellen werden unterschieden in Büschel-, Sternzellen Typ-I und -II und längliche („*elongate*“) Zellen (Zhao & Wu, 2001). Diese Zellen unterscheiden sich auch in ihrem Antwortverhalten auf Elektrostimulation. Büschelzellen feuern vornehmlich am Stimulusanfang, Typ-I-Sternzellen antworten durchgehend, Typ-II-Sternzellen adaptieren und längliche Zellen feuern in kurzen Stößen („*bursts*“) (Zhao & Wu, 2001).

Auf reine Töne sind die Neurone des VNLL unterschiedlich abgestimmt. Die Mehrzahl der Zellen ist auf eine beste Frequenz (BF) abgestimmt (Portfors & Wenstrup, 2001b), allerdings gibt es auch Neurone, deren komplexe Abstimmungsbereiche mehrere BFs aufweisen (Zhang & Kelly, 2006; Portfors & Wenstrup, 2001b).

Durch seine anatomischen und physiologischen Eigenschaften projiziert der VNLL vermutlich ein komplexes Muster von frequenzkanalübergreifenden neuronalen Reaktionen zum IC (Merchán & Berbel, 1996). Der Eingang aus dem VNLL wird im IC mit direkten Eingängen aus tiefer gelegenen Verarbeitungsgebieten verrechnet. Eine wichtige Rolle kommt dabei wahrscheinlich der durch den ipsilateralen LL vermittelten Inhibition zu, denn in etwa zwei Drittel der Zellkörper des VNLL konnten die inhibitorischen Transmitter GABA und Glycin nachgewiesen werden (Ratte: Riquelme, Saldaña, Osen, Ottersen, & Merchán, 2001). Nach dem Langnerschen Modell der Periodizitätsverarbeitung kommt dieser Inhibition eine wichtige Rolle bei der Unterdrückung von Reaktionen auf Vielfache einer durch Neurone des Colliculus inferior (IC) bevorzugte Modulationsfrequenz zu (vgl. Abschnitt 1.5).

1.4.3.2 Der dorsale Kern des Lemniscus lateralis (DNLL)

Der dorsale Kern des *Lemniscus lateralis* (DNLL) bildet einen Teil des Schalllokalisierungs-Verarbeitungsweges. Seine Haupteingänge stammen aus dem ipsilateralen MSO, dem kontralateralen NC sowie beidseitig aus den LSOs. Die Neurone des DNLL werden vor allem von Eingängen der kontralateralen Seite erregt, während sie von ipsilateraler Seite inhibiert werden (Kaninchen: Kuwada, Fitzpatrick, Batra, & Ostapoff, 2006). Inhibitorische Projektionen des DNLL verlaufen zum kontralateralen IC. Der neuronale Kontrast zwischen Stimuli von Schallquellen in unterschiedlichen Positionen der Horizontalebene wird verstärkt (Pickles 2008).

Daneben spielt die vom DNLL ausgehende, zum Teil sehr lang anhaltende Inhibition des IC vermutlich auch eine Rolle bei der Unterdrückung von akustischen Echos. Dadurch trägt der DNLL zur weitgehenden Lateralisierung des auditorischen Systems ab der Ebene des IC bei (Pecka et al., 2007).

1.4.4 Der Colliculus inferior (IC)

Im *Colliculus inferior* (IC) konvergieren die Schallverarbeitungswege der aufsteigenden Hörbahn. Nur wenige Neurone der Hörbahn projizieren am IC vorbei direkt zum medialen Kniehöcker (MGB) (Ratte: Malmierca, Merchán, Henkel, & Oliver, 2002). Neuroanatomisch lässt sich der IC in drei Bereiche unterteilen (Morest & Oliver, 1984), den zentralen Kern des IC (*central nucleus of Inferior colliculus*, ICC), den externen Cortex des IC (*external cortex of Inferior colliculus*, ECIC) und den dorsalen Cortex des *Colliculus inferiors* (*dorsal cortex of the Inferior colliculus*, DCIC).

Über die Funktion von DCIC und ECIC kann wenig mit Sicherheit gesagt werden. Der ECIC erhält Eingänge sowohl aus dem CN als auch aus somato-sensorischen Hirnarealen (Jain & Shore, 2006; Syka et al., 2000). Die Eingänge des DCIC stammen vor allem aus der absteigenden Hörbahn, ausgehend vom auditorischen Cortex, sowie dem kontralateralen IC (Syka et al., 2000). Neurone des DCIC sind in der Regel sehr breit abgestimmt und reagieren vornehmlich auf akustische Stimuli der kontralateralen Seite, während Neurone des ECIC binaural erregt werden. Die somato-sensorischen Eingänge wirken dagegen inhibierend. Beide Areale weisen eine tonotope Ordnung auf. Dieses Innervierungsmuster legt nahe, dass der ECIC an der Kontrolle durch Schallsignale hervorgerufener Reflexe beteiligt ist. Allerdings zeigen Studien an Eulen (Knudsen & Konishi, 1978) und Meerschweinchen (Binns et al., 1992) auch eine mögliche funktionelle Rolle des ECIC beim Erstellen von akustischen Umgebungskarten. Verbindungen des DCIC zu den *Colliculi superiores* (SC), die Teil der visuellen Verarbeitung sind, deuten auf eine Rolle des DCIC in der audio-visuellen Integration hin (Pickles 2008).

Die Funktion und der Aufbau des ICC sind dagegen besser untersucht. Er ist tonotop organisiert (Schreiner & Langner, 1997; Merzenich & Reid, 1974) und nimmt 60 - 70% des gesamten Volumens des IC ein (Malmierca et al., 1995). Afferenzen von tiefer gelegenen Verarbeitungskernen der Hörbahn treffen im ICC in neuronalen Schichten mit ähnlicher Frequenz („Frequenzband“), auch leicht irreführend als „Isofrequenzflächen“ bezeichnet, zusammen (Malmierca et al., 2008; Morest & Oliver, 1984). Im ICC von Katzen wurde nachgewiesen, dass ein Frequenzband im ICC, basierend auf der Innervierung der Cochlea, ein sogenanntes „kritisches Band“ und damit etwa 1/3 Oktave umfasst (Schreiner & Langner, 1997). Dass die Frequenzbänder des ICC entsprechend der kritischen Bandbreite in der Cochlea organisiert sind, wurde bei verschiedenen Säugerspezies gezeigt (Egorova & Ehret, 2008).

Die Neuronentypen des ICC tragen zur starken Ausprägung der Schichtbildung bei. Morphologisch werden im ICC zwei Zelltypen unterschieden. Scheibenförmige-Zellen (*disc-shaped cells*) machen mit ca. 80% den größten Teil der im ICC vorkommenden Zellen aus. Ihre Dendriten breiten sich entlang der Frequenzschichten des ICC aus. Die übrigen 20% sind fast ausschließlich Sternzellen (*stellate cells*) mit einem annähernd sphärischen Dendritenfeld (Morest & Oliver, 1984). Neben den Ausgängen zu höheren Hirnarealen können beide Neuronentypen, vor allem aber die Sternzellen, Axon-Kollaterale innerhalb des ICC aussenden. Sie können so die Funktion von Interneuronen übernehmen. Dabei sind die Sternzellen vornehmlich orthogonal zur Ausrichtung der scheibenförmigen Zellen und damit der Schichtung des ICC angeordnet (Herrera et al., 1988). Beide Zelltypen können sowohl erregend als auch hemmend fungieren (Oliver et al., 1991).

Als wichtiger Relaisknoten des auditorischen Systems kommen separate Eingänge in den IC aus allen tiefer gelegenen Kerngebieten. Starke exzitatorische, glutamaterge Eingänge in den ICC kommen aus dem kontralateralen PVCN und DCN, dem kontralateralen LSO sowie dem ipsilateralen MSO. Aufsteigende GABAerge inhibitorische Eingänge kommen aus beiden DNLL sowie dem ipsilateralen VNLL. Glycinerge Inhibition hat ebenfalls ihren Ursprung im ipsilateralen VNLL, und kommt außerdem vom ipsilateralen LSO. Daneben gibt es einen weiteren inhibitorischen Eingang aus dem MNTB (Cant & Benson, 2003).

Die Vielzahl der Eingänge führt im IC zu komplexeren Zellantworten als in den davor liegenden Verarbeitungszentren. Neben scharf abgestimmten, V-förmigen Antwortbereichen treten im ICC auch solche auf, die als „O“- oder „I“-förmig bezeichnet werden können. Bei diesen beiden Abstimmungstypen führt Inhibition zu einer Eingrenzung des Reaktionsbereiches eines Neurons bei großen Signalintensitäten (Ochse, 2004; Davis et al., 1999). Auch das zeitliche Antwortverhalten von Neuronen des ICC ist sehr heterogen. Es konnten im ICC „Onset“- „Chopper“- „Pauser“- „Primary-like“- und „Buildup“- Antworten auf Stimulation mit reinen Tönen gezeigt werden (Rees & Palmer, 1989; Langner & Schreiner, 1988; Rees & Møller, 1987; Langner, 1981).

1.5 Periodizitätsverarbeitung im auditorischen Mittelhirn

Die Tonhöhe von Klängen ist abhängig von der Zusammensetzung des Klanges. Man kann die Tonhöhe als ein Wahrnehmungsphänomen betrachten, das aus den spektralen Eigenschaften eines Klanges, also dem Verhältnis der Obertonfrequenzen zueinander, hervorgeht, oder als Ausdruck der zeitlichen Signalstruktur, also den Amplitudenänderungen im Signalverlauf. Diese verschiedenen Betrachtungsweisen haben zu unterschiedlichen Modellvorstellungen geführt. Während ‚spektrale‘ Modelle auf einen Vergleich der Erregungsmuster einzelner cochleärer Frequenzbereiche zurückgreifen, gehen ‚zeitliche‘ Modelle von einem Korrelationsmechanismus aus, bei dem die zeitliche Signalstruktur mit einer systemintegrierten Referenz verglichen wird. Studien an Patienten, die mit Cochlea-Implantaten nach einer Ertaubung ihr Hörvermögen (wieder) erlangt haben, sprechen allerdings für eine zeitliche Periodizitätsanalyse, da auch diese Patienten, denen zum Teil nur einzelne Frequenzbereiche (oder ‚Frequenzkanäle‘) funktionsfähig wiederhergestellt werden, in der Lage sind – wenn auch eingeschränkt – Tonhöhen wahrzunehmen (Townshend et al., 1987; Loeb, 1985).

Ein detailliertes Modell, das einen zeitlichen Korrelationsmechanismus zur Verarbeitung von Signalperiodizitäten annimmt, ist das Koinzidenzmodell der Periodizitätsverarbeitung nach Langner (1983, vgl. Abbildung 1.5). Das Modell wurde ständig weiterentwickelt (Baumhoff, 2004; Ochse, 2004; Langner, 1992) und bildet die theoretische Grundlage der vorliegenden Arbeit.

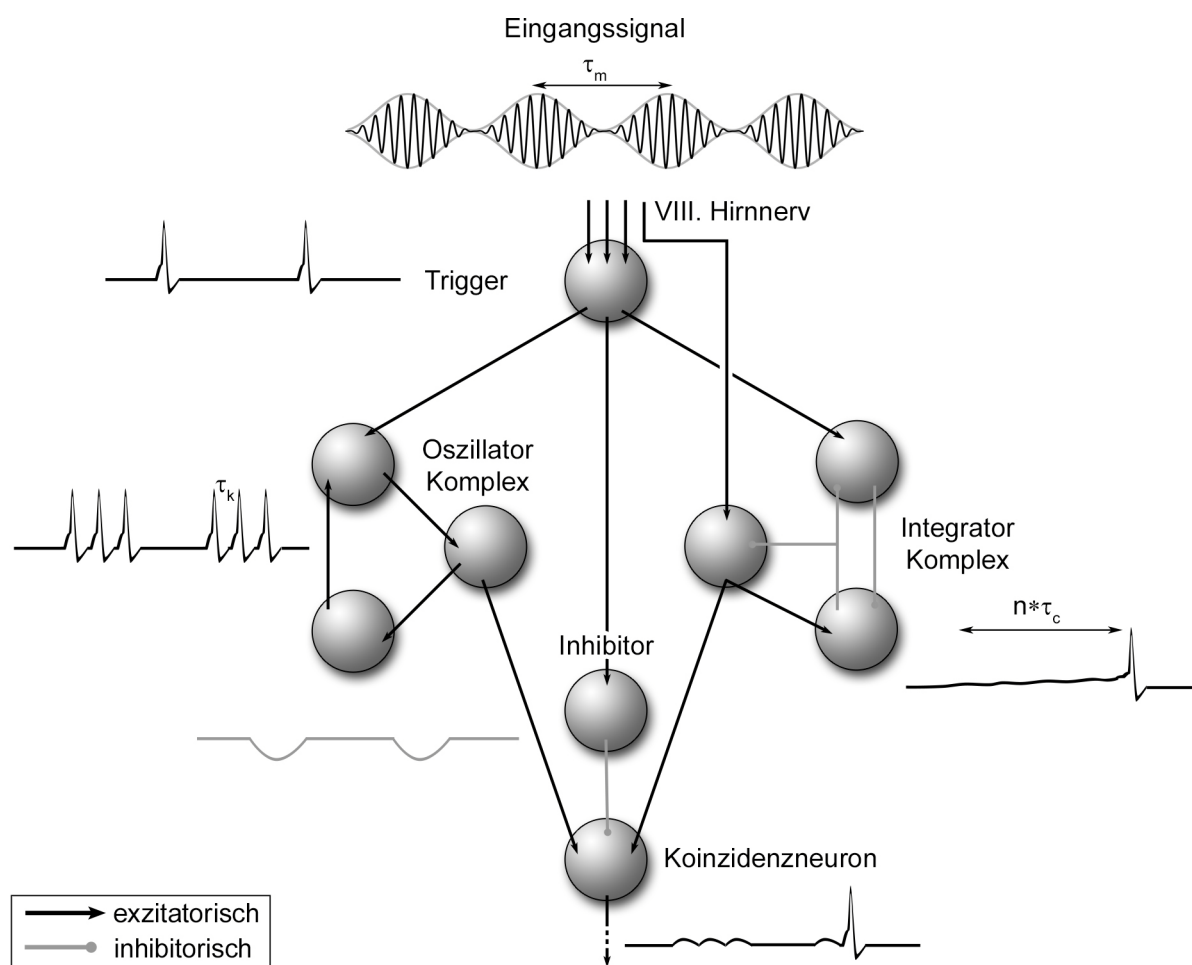


Abbildung 1.5 Koinzidenzmodell der Periodizitätsverarbeitung

In der Abbildung sind die einzelnen funktionellen Komponenten des Langnerschen Koinzidenzmodells der Periodizitätsverarbeitung dargestellt. Ein amplitudenmoduliertes Eingangssignal mit der Modulationsperiode τ_m und der Trägerperiode τ_c erregt zunächst das Innenohr. Über den Hörnerv wird die Erregung an die Neurone des Oszillator- und Integratorkomplexes weitergegeben. Der Oszillator erzeugt phasische Aktivität mit einer Oszillationsperiode τ_k während der Integratorkomplex eine Verzögerung von $n \cdot \tau_c$ generiert. Über den Trigger, der zu Beginn jeder Modulationsphase reagiert, werden die beiden Komplexe synchronisiert. Oszillator und Integrator projizieren gemeinsam auf ein Koinzidenzneuron. Die Feuerwahrscheinlichkeit des Koinzidenzneurons ist am höchsten wenn es gleichzeitig vom Oszillator und vom Integrator aktiviert wird. Dies ist der Fall wenn die Modulationsperiode der Latenzdifferenz zwischen Oszillator und Integrator entspricht. Ein Koinzidenzneuron weist darum sowohl eine charakteristische Frequenz (CF, Frequenzbereich der Cochlea) als auch eine bevorzugte Modulationsfrequenz (BMF, Koinzidenzdetektion) auf. Die Aktivierung des Koinzidenzneurons bei ganzzahligen Vielfachen der BMF wird durch leicht verzögerte Inhibition mit einer Phasenkopplung an die Modulationsfrequenz des Eingangssignals unterdrückt. Die BMF ist dabei die Modulationsperiode, die die Koinzidenzgleichung $k \cdot \tau_k + m \cdot \tau_m = n \cdot \tau_c$ erfüllt (k , m und n sind ganze Zahlen, Langner & Schreiner, 1988; Langner, 1983). Weitere Erläuterungen im Text.

Das Koinzidenzmodell beschreibt insbesondere die Verarbeitung amplitudenmodulierter Signale. Die Analyse der zeitlichen Signalstruktur erfolgt danach nach dem Prinzip einer Koinzidenzdetektion. Aufgebaut ist das Modell aus fünf funktionell unterscheidbaren Neuronenkomplexen des Hirnstamms und Mittelhirns. Abbildung 1.5 stellt schematisch die fünf Komplexe, ihre Verschaltungsmuster und ihre Aktivierungsmuster dar. Entscheidend für

die Funktion dieses Verarbeitungssystems sind vor allem der Oszillator- und der Integratorkomplex. Der Oszillatorkomplex zeigt, gekoppelt an die Periode des Eingangssignals, oszillierende Aktivität. Eine Oszillationsphase besteht aus wenigen Aktionspotenzialen in festem Abstand zueinander. Dauer und Frequenz der Oszillationen sind dabei weitestgehend unabhängig von den Eigenschaften des Eingangssignals und werden durch die Charakteristika der im Integratorkomplex verschalteten Zellen bestimmt. Die *T-Sternzellen* des PVCN haben die nötigen Eigenschaften (Bahmer & Langner, 2006a, vgl. auch Abschnitt 1.4.1.2.).

Die Verschaltung des Integratorkomplexes sowie die Membraneigenschaften des eigentlichen Integratorneurons bewirken eine erhöhte Feuerwahrscheinlichkeit nach einer definierten Anzahl von Perioden der Trägerfrequenz des modulierten Eingangssignals. Wichtiger Bestandteil des Integratorkomplexes ist eine „flip-flop“ Schaltung.

Diese Schaltung ist durch Interneurone mit spontaner Aktivität realisiert. Diese Neurone hemmen sich gegenseitig und können damit zwei stabile Zustände erreichen. Exzitatorischer Eingang zu einem dieser Neurone führt zu einer Zustandsänderung. Dadurch kann das Integrationsneuron eine neue Integrationsphase beginnen. Aufgrund ihrer Eigenschaften stellen die „pauser“-Pyramidenzellen des DCN eine mögliche Quelle der Verzögerung dar. Die Integratorneurone des Periodizitätsverarbeitungsmodells nach Langner sind daher wahrscheinlich Pyramidenzellen (Bahmer & Langner, 2006a, vgl. auch Abschnitt 1.4.1.3).

Oszillatorkomplex und Integratorkomplex erhalten beide Eingang von einem Trigger- („Auslöser“-) Neuron, das ihre Aktivitäten synchronisiert und damit die Koinzidenzanalyse ermöglicht. Der Trigger koppelt zum einen den Oszillatorkomplex an die Modulation des Eingangssignals und startet zum anderen den Integratorkomplex ebenfalls gekoppelt an die Modulationsperiode. Als Trigger eignen sich sehr zeitgenaue Neurone mit einer entsprechenden Verschaltung in den PVCN und DCN. Damit kommen hier die Oktopuszellen des PVCN infrage (Langner, 1997; Ochse, 2005, vgl. Abschnitt 1.4.1.2).

Projektionen vom Oszillatorkomplex und vom Integratorneuron verlaufen parallel zu Koinzidenzneuronen im ICC². Das Koinzidenzneuron hat eine maximale Feuerwahrscheinlichkeit, wenn exzitatorische Eingänge aus Oszillator und Integrator gleichzeitig eintreffen. Somit codiert eine starke Aktivierung des Koinzidenzneurons für ein bestimmtes Verhältnis zwischen der Trägerperiode und der Modulationsperiode des Eingangssignals: $\tau_m = (n \cdot \tau_c - k \cdot \tau_k) / m$

Zusätzlich erhält das Koinzidenzneuron noch inhibitorischen Eingang. Der Inhibitor ist über den Trigger ebenfalls an die Modulationsfrequenz des Eingangssignals gekoppelt.

² Die *T-Sternzellen* des PVCN und die „pauser“-Pyramidenzellen des DCN erfüllen diese Eigenschaft (Moore & Osen, 1979), eine weiteres Indiz für ihre funktionelle Rolle.

Physiologisch bewirken inhibitorische Transmitter eine Hyperpolarisation der Zellmembran. Ihre zeitliche Wirkungskonstante ist langsamer als die von exzitatorischen Transmittern. Dadurch entwickelt sich eine Inhibition im Vergleich zur Exzitation leicht verzögert und hält länger an. Für das Koinzidenzmodell bedeutet dies, dass bei der bevorzugten Modulationsfrequenz (BMF) eines Koinzidenzmoduls eine Aktivierung des Koinzidenzneurons stattfinden kann, Vielfache der BMF aber zu einer anhaltenden Inhibition des Koinzidenzneurons führen. Durch diesen Mechanismus zeigen Koinzidenzneurone bei andauernder Aktivierung Bandpassfiltereigenschaften und „Kammfilter“ werden, bis auf die Grundfrequenz, effektiv unterdrückt (Baumhoff, 2004; Ochse et al., 2003). Geeignet für einen solchen fein abgestimmten inhibitorischen Eingang sind die buschartigen Zellen des VNLL, die Eingang von den Oktopuszellen des PVCN erhalten und sowohl GABAerg als auch glycinerg in den IC projizieren (vgl. Abschnitt 1.4.3.1).

Die durch dieses Modell beschriebene Verarbeitung kann durch folgende Koinzidenzgleichung beschrieben werden (Langner & Schreiner, 1988):

$$k \cdot \tau_k + m \cdot \tau_m = n \cdot \tau_c$$

Dabei ist τ_k die Oszillationsperiode, τ_m die Modulationsperiode und τ_c die Trägerperiode; k , m , n stehen für ganze Zahlen.

Im Hörsystem liegen viele solcher Koinzidenzmodule vor, sodass der gesamte von der Cochlea verarbeitete Frequenzbereich abgedeckt wird und zusätzlich in jedem einzelnen Frequenzkanal ein breiter Bereich von Modulationsperioden verarbeitet werden kann, wobei jedes Neuron eine spezifische BMF hat.

1.6 Tonhöhenwahrnehmung

Seit langem bekannt ist, dass es beim Menschen große individuelle Unterschiede in der Wahrnehmung der Tonhöhe von harmonisch-komplexen Klängen gibt. So beschrieb schon Hermann von Helmholtz einen Unterschied zwischen einem „synthetischen“ und einem „analytischen“ Modus der Tonhöhenwahrnehmung (beschrieben in Schneider & Wengenroth, 2009). Neue Untersuchungen zur Tonhöhenwahrnehmung beschreiben diese Wahrnehmungsformen auch als „Grund“- und „Obertonwahrnehmung“ („ f_0 “- und „ f_{SP} listening“, Schneider et al., 2005; „holistisch“ und „spektral“ Wengenroth et al., 2010; Schneider & Wengenroth, 2009). Der Unterschied zwischen diesen Wahrnehmungsformen liegt darin, dass im „holistischen“ Modus ein Klang als Gesamtphänomen wahrgenommen wird und dementsprechend die wahrgenommene Tonhöhe der Periodizität des Klanges entspricht. Die Periodizität – oder auch der Grundton – hat dabei ihren Ursprung in der (harmonischen) Frequenzzusammensetzung des Signals und wird auch dann

wahrgenommen, wenn der Grundton im Frequenzspektrum des Klanges fehlt (vgl. Abschnitt 1.2).

Wird ein Klang jedoch spektral wahrgenommen, so kann der Hörer die Obertöne eines Klanges – zumindest teilweise – getrennt wahrnehmen. Der Tonhöhereindruck entsteht somit auch nicht aus der ‚Gesamtperiodizität‘ des Klangs, sondern wird entscheidend von den Obertönen bestimmt. Dieser Unterschied in der Tonhöhenwahrnehmung kann in einigen Fällen zu einer entgegengesetzten Wahrnehmung der Tonhöhenänderung eines Signals führen (vgl. Abbildung 1.6).

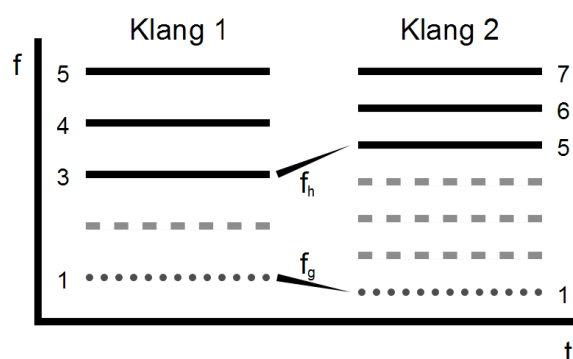


Abbildung 1.6 Tonhöhenwahrnehmung bei Grund- und Obertonhörern

In der Abbildung sind schematisch die Frequenzspektren zweier harmonischer Klänge dargestellt, die bei Grund- bzw. Obertonhörern einen unterschiedlichen Tonhöhereindruck hervorrufen können. Auf der Ordinate sind die relativen Werte der Frequenzkomponenten der Klänge aufgetragen. Die gepunkteten Linien zeigen die Frequenz des „virtuellen“ Grundtones, der im Signal nicht vorhanden ist („missing fundamental“). Die gestrichelten Linien stehen für die fehlenden Harmonischen der Klänge. Klang 1 besteht aus der 3. – 5. Harmonischen zum entsprechenden Grundton, Klang 2 aus der 5. – 7. Harmonischen. Die Frequenz der jeweils höchsten Harmonischen ist bei beiden Klängen gleich. Von Klang 1 zu Klang 2 wird die „virtuelle“ Grundfrequenz (f_g) tiefer, während die unteren Harmonischen höhere Werte annehmen (f_h). Grundtonhörer nehmen daher eine Absenkung der Tonhöhe von Ton 1 zu Ton 2 wahr, während Obertonhörer einen Frequenzanstieg empfinden. Somit kann der Wahrnehmungs-Modus (holistisch oder analytisch) maßgeblich zum musikalischen Empfinden des jeweiligen Hörers beitragen.

Zusätzlich zu den oben beschriebenen Hörmodi gibt es die bekanntere Differenzierung von Relativ- und Absoluthörern. Für diese Differenzierung spielt offenbar die individuelle Entwicklung eine größere Rolle (Vanzella & Schellenberg, 2010). Aber auch hierbei ist eine Unterscheidung in Grund- und Obertonhörer möglich. Absolut Hörer sind häufig in der Lage die aufgelösten Frequenzkomponenten eines Klanges getrennt wahrzunehmen. Ob zur Beurteilung der relativen Gesamthöhe eher die Ober- oder die Grundtöne herangezogen werden, ist somit nicht von der Fähigkeit des Absoluthörens abhängig. Das deutet darauf hin, dass die Differenzierung zwischen Grund- und Obertonhörer stärker von der genetischen Veranlagung – und damit der Struktur des Hörsystems – abhängt als ein absolutes Gehör, und im Gegensatz zu diesem, nicht oder nur in sehr geringem Maß von den (Lern-) Erfahrungen während der Entwicklung beeinflusst wird.

1.7 Zielsetzung der Arbeit

Das Zusammenspiel aller Komponenten des Hörsystems führt, wie in den vorangehenden Kapiteln beschrieben, zu einer effizienten Analyse der Struktur akustischer Signale. Die Verarbeitung der zeitlichen Signaleigenschaften, d.h. der Signalperiodizität der Umhüllenden eines komplexen Signals, kann als eine Kombination aus der Frequenzanalyse der Cochlea und der zeitgenauen Übertragung von Amplitudeninformationen im Signalverlauf verstanden werden. Verschiedene Korrelationsmodelle der Periodizitätsverarbeitung liefern Erklärungsansätze für potenzielle Verarbeitungsmechanismen und damit für die neuronalen Grundlagen der Tonhöhenwahrnehmung (s. Kapitel 1.5).

Einige Korrelationsmodelle liefern gute Anhaltspunkte zu den Mechanismen, wie sie beispielsweise dem Phänomen des ‚absoluten Gehörs‘ zugrunde liegen könnten. Besonders das Langnersche Korrelationsmodell der Periodizitätscodierung, mit systeminhärenten Zeitgebern und definierten zeitlichen Konstanten, erklärt, wie eine absolute Zuordnung der Tonhöhe erfolgen könnte. Auch wenn ‚Absoluthören‘ als ein spezielles Kognitionsphänomen angesehen wird, das auf Ebene des Großhirns entsteht, stellt sich die interessante Frage, inwieweit sich darin möglicherweise auch ein Verarbeitungsprinzip vorgeschalteter auditorischer Zentren zeigt.

Bisher fehlt auch eine mechanistische Erklärung für die unterschiedlichen Wahrnehmungsmodi der Tonhöhe komplexer Klänge (s. Kapitel 1.6). Es ist unklar, warum und unter welchen Umständen Hörer entweder die einzelnen Frequenzen der Signalobertöne zur Beurteilung des Gesamttönhöheneindrucks heranziehen (Obertonhörer), oder eine integrierte Tonhöhe aus dem Verhältnis der Obertöne zueinander rekonstruieren (Grundtonhörer).

Diese Überlegungen führten zur Zielsetzung der vorliegenden Arbeit. Elektrophysiologische Untersuchungen am zentralen *Colliculus inferior* (ICC), als wichtigem, prä-cortikalen, auditorischen Verarbeitungsknoten, sollten Aufschluss über mögliche Grundlagen verschiedener Modi der Periodizitätsverarbeitung geben. Besonderes Augenmerk lag dabei auf den Gemeinsamkeiten und Unterschieden der Mechanismen zur Frequenz-, Amplituden- und Periodizitätsanalyse.

Die primären Fragestellungen der vorliegenden Arbeit sind dementsprechend: Gibt es Unterschiede in der Schallintensitätscodierung bei verschiedenen Periodizitätsfilter-Typen? Welchen Einfluss hat eine Änderung der Modulationstiefe auf Feuerrate und Synchronisation der untersuchten Neurone? Wie lassen sich diese Ergebnisse im Kontext des Langnerschen Tonhöhenmodells erklären? Welche Bedeutung haben die Befunde für unterschiedliche Modi der Tonhöhenwahrnehmung?

2 Material und Methoden

2.1 Versuchstiere

Für alle in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Versuche diente die Mongolische Wüstenrennmaus (*Meriones unguiculatus*) als Tiermodell. Die Untersuchungen wurden an 27 männlichen Exemplaren durchgeführt. Alle Versuchstiere wurden aus der Zucht des Zoologischen Institutes der Technischen Universität Darmstadt entnommen und für die Dauer der Versuchsreihen in einem kontinuierlichen 12-Stunden-hell/dunkel-Zyklus bei konstanter Temperatur gehalten. Wasser und Futter standen *ad libitum* zur Verfügung und die durch die Institutswerkstatt angefertigten Makrolon® (Bayer) Einzelkäfige wurden zweimal pro Woche gereinigt und mit neuer Einstreu sowie Heu versehen.

Zu Beginn der jeweiligen Versuchsreihen hatten die Tiere in der Regel ein Alter von 3 bis 4 Monaten. Keines der verwendeten Tiere war zum Zeitpunkt des letzten Versuchs älter als 7 Monate. Das durchschnittliche Gewicht lag bei 74 g.

Zur Durchführung der Messungen mussten die Tiere zunächst durch einen chirurgischen Eingriff vorbereitet werden (s. Abschnitt 2.2). Zwischen dieser Operation und den ersten Versuchen lag eine Regenerationszeit von etwa einer Woche. Nach einer kurzen, ein- bis zweiwöchigen Gewöhnungsphase wurden bis zu drei Messdurchgänge pro Tier und Woche angesetzt. Ein Messdurchgang dauerte dabei bis zu 5 Stunden oder wurde bei großer Unruhe des Versuchstieres abgebrochen, um eine gesundheitliche Beeinträchtigung durch Verletzung oder Stress zu vermeiden.

Die Tiere wurden über einen Zeitraum von maximal 4 Monaten zu Experimenten herangezogen. Während dieser Zeit wurde ihr körperlicher Zustand anhand von Gewicht, Verhalten und äußerem Anschein kontrolliert, um Anzeichen für Krankheit oder Verletzung frühzeitig erkennen zu können. Bei keinem der Tiere wurden Anzeichen für eine erhebliche Beeinträchtigung durch die Präparation oder die Experimente festgestellt. Die Tiere legten über den Versuchszeitraum an Gewicht zu oder blieben etwa gewichtsstabil, was auf eine unbeeinträchtigte Entwicklung schließen ließ.

Am Ende des Versuchszeitraums wurden die Tiere schmerzlos durch Dekapitieren unter Anästhesie (Isofluran®, Baxter oder KetaVet®, Pharmica) getötet.

Alle Experimente wurden im Einklang mit den EU-Richtlinien 86/609/EWG und 2003/65/EG sowie dem Tierschutzgesetz der Bundesrepublik Deutschland §§ 7-9a „Tierversuche“ durchgeführt und entsprachen dem bewilligten Antrag des Tierversuchsvorhabens DA 8/32.

2.2 Chirurgische Präparation der Versuchstiere

Wiederholte elektrophysiologische Ableitungen an wachen Versuchstieren benötigen eine sichere und haltbare stereotaktische Fixierungsmöglichkeit des Schädels sowie einen dauerhaften Zugang zum Gehirn, der zwischen den Versuchen hygienisch und infektionsfrei verschlossen werden kann. Die Tiere wurden daher durch einen chirurgischen Eingriff im Vorfeld der Versuche präpariert. Dabei war es entscheidend, dass der Eingriff das Wohlbefinden der Tiere nicht dauerhaft beeinträchtigte und normales Verhalten gewährleistet blieb. Hierzu wurden alle Operationen unter sterilen Bedingungen durchgeführt und der Gesundheitszustand im Anschluss ständig durch das Tierpflegepersonal überwacht.

Zur Einleitung der Anästhesie wurde dem Tier in einem geschlossenen Gefäß ein 4%iges Isofluran® (Baxter) Atemluftgemisch über einen Verdampfer (IsoFlo® Eikemeyer, Tuttlingen Umbau basierend auf Halothan® Vapor 19.1, Drägerwerk) verabreicht. Nach Erreichen des Toleranzstadiums mit Reflexunterdrückung wurde das Tier auf ein mit einem sterilen Abdecktuch (Foliodrape®, Hartman) abgedecktes Heizkissen mit Temperaturregelung (Animal blanket, Harvard Apparatus Ltd.) überführt. Die Temperatur des Heizkissens wurde auf 38°C eingestellt, um ein Auskühlen des Tiers während der mehrstündigen Operation zu verhindern. Für die Dauer des Eingriffs wurde dem Tier das Inhalationsanästhetikum in Konzentrationen zwischen 2 und 3,5% direkt über eine Atemmaske (Eigenbau) zugeführt. Die Zuführung der Narkose wurde so reguliert, dass alle Reflexe unterdrückt waren und das Tier eine möglichst stabile Atemfrequenz von 30 bis 50 Atemzügen pro Minute hatte. Überschüssiges und abgeatmetes Narkosemittel wurde seitlich über die Lüftung des Laborraumes abgeführt. Die unter Narkose geöffneten Augen des Versuchstieres wurden mit einer reichlichen Schicht VolonA® Salbe (Squibb Pharma) bedeckt, um ein Austrocknen oder eine Verunreinigung, durch z.B. Haare oder Blut, zu verhindern. Dann wurden das Kopffell und das Fell des linken Oberschenkels rasiert. Die Rasur des Oberschenkels erleichterte die Verabreichung des Schmerzmittels Novalgin® (Aventis) nach der OP sowie die subkutane Injektion des Sedativums Rompun® (Bayer Vital GmbH) vor den späteren Versuchen.

Die rasierte Kopfhaut wurde mit dem dentalmedizinischen Lokalanästhetikum Gingicain® (Hoechst) besprüht, um jede Möglichkeit eines Schmerzempfindens auszuschließen. Dann wurde der Schädel über in die Gehörgänge eingeführte Ohrstecker in einem stereotaktischen Rahmen (Narishige Scientific) zentriert und fixiert. Im weiteren Verlauf der OP war somit nur eine Bewegung des Kopfes in ventral-dorsaler Richtung möglich. Die Lage des Kopfes konnte unabhängig von der Lage des Körpers manipuliert werden. Dazu lag der Oberkiefer des Tieres auf einer Bisschiene, die höhenverstellbar an einem Laborständer (SWISS BOY 105, Rudolf Grauer) befestigt war. Das Heizkissen mit dem Körper des Tieres konnte

unabhängig davon mit einer Hebevorrichtung (DIN 12897, Bochem Laborbedarf) justiert werden.

Alle folgenden OP-Schritte erfolgten unter Sichtkontrolle durch ein Operationsmikroskop (OpMi-1, Zeiss). Die Kopfhaut des Tieres wurde medial mit einer Pinzettenschere in rostro-caudaler Richtung eröffnet. Senkrecht dazu erfolgte ein Einschnitt zwischen den *Pinnae*. Die so entstandenen vier Hautlappen wurden vorsichtig vom Bindegewebe abgehoben, seitlich vom Schädel abgeklappt und mit Klemmen (Bulldog Clamps, FST) beschwert, um ein Zurückklappen zu verhindern. Anschließend wurde der Schädel von Periost befreit, das z.T. über der Augenhöhle vorhandene Fettgewebe wurde gelöst und zur Seite geschoben. Die Kaumuskulatur der linken Seite musste ebenfalls im oberen Teil gelöst und verschoben werden, um genügend Auflagefläche für das später entstehende Implantat zu ermöglichen. Ebenfalls linksseitig wurde ein Teil der Gefäße der Nackenmuskulatur mit einem Thermokauter (Erbotom T71D, ERBE Elektromedizin GmbH) verschlossen, die Nackenmuskulatur leicht eingeschnitten und anschließend bis zum *Os occipitale* zurückgeschoben. Dabei vereinzelt auftretende Blutungen wurden mit einem Thermokauter oder mit Fibrin (Sigma) gestoppt. Anschließend wurden die Schädelknochen gründlich gereinigt und mit Ethanol (96%) entfettet.

Mit Hilfe einer Bohrschablone (Eigenanfertigung) wurde der zu öffnende Bereich des Schädels über dem linken *Colliculus inferior* (IC) mit einem Durchmesser von 2 – 3 mm markiert. Die Lage der Schädelöffnung orientierte sich an den Knochennahtpunkten *Lambda* und *Bregma* und betraf jeweils einen Teil des linken *Os parietale* und des *Os interparietale* (vgl. Abbildung 2.1). Der Schädel wurde mit einem Dentalbohrer (Bravo 6-7, Takamiya Dental Mfg. Co.Ltd.) mit Bohraufsätzen (0,4-0,7 mm, Meisinger) eröffnet. Dabei z.T. auftretende Blutungen aus Knochengefäßen wurden mit Hilfe von Knochenwachs (Bone Wax 901, Lukens®) gestillt. Im caudalen Bereich der Öffnung befindet sich ein Abschnitt der *Arteria cerebelli superior*, einem arteriellen Blutgefäß zur Versorgung des Kleinhirns, welches, wie auch die äußere Hirnhaut (*Dura mater*) selbst, nicht verletzt werden sollte, weshalb besondere Vorsicht bei der Eröffnung des Schädels nötig war. Der umliegende Schädel und die Hirnoberfläche wurden anschließend mit isotonischer Kochsalzlösung von Knochenmehl und Blutresten gereinigt und die Hirnoberfläche mit antibakterieller Salbe (Nebacetin, Yamanouchi) vor Austrocknung und Verunreinigung geschützt.

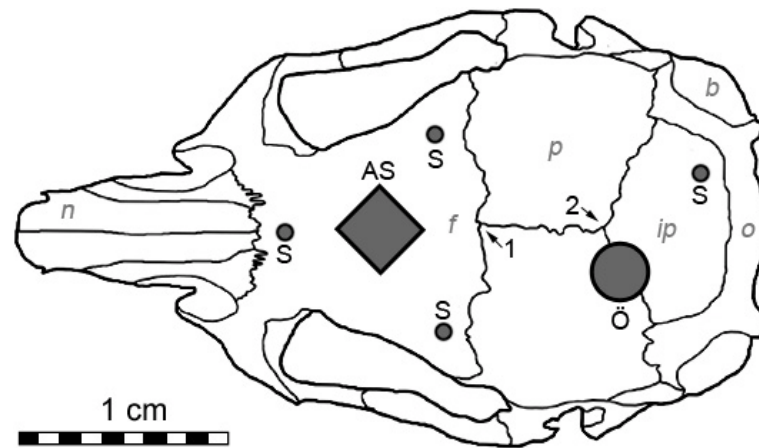


Abbildung 2.1 Schädelansicht mit OP Merkmalen.

Aufsicht auf den Schädel von *Meriones unguiculatus* (links = rostral). Kleinbuchstaben bezeichnen die während des Eingriffs ganz oder zum Teil offengelegten Schädelknochen (*n*: *Os nasale*; *f*: *Os frontale*; *p*: *Os parietale*; *ip*: *Os interparietale*; *b*: *Bulla mastoidea*; *o*: *Os occipitale*). Bei paarigen Knochen ist nur die rechte Schädelseite beschriftet. Großbuchstaben stehen für die während der Operation aufgebrachten Merkmale (S = Schraube; AS = stereotaktische Fixierung; Ö = Schädelöffnung über dem linken *Colliculus inferior*). Die Pfeile markieren die Knochennahtpunkte *Bregma* (1) und *Lambda* (2) die während der Operation als Orientierungspunkte zur Platzierung der Öffnung dienten.

Anschließend wurden, je nach Größe und Gewicht des Versuchstieres, 2 bis 4 Löcher gebohrt und mit Knochenschrauben (\varnothing 0,85 mm, FST) versehen. Die Schrauben dienten der Verankerung des Implantats und mussten den vom Versuchstier ausgehenden Zugbelastungen standhalten. Bei leichten Versuchstieren (< 60 g) wurden nur eine rostrale Schraube und eine weitere im *Os interparietale* gesetzt. Bei schwereren Tieren (> 85 g) sicherten ein oder zwei zusätzliche Schrauben im *Os frontale* den Kopfhalter (Abbildung 2.1). Die Spitzen zweier Insektennadeln am rostralen bzw. medialen Rand der Schädelöffnung, mit Gewebekleber (Histoacryl®, Braun) befestigt, stellten unveränderliche Referenzpunkte in den Versuchen dar. Die Position der Öffnung wurde relativ zu allen sichtbaren natürlichen und künstlichen Schädelmerkmalen (Knochennahtpunkte und Referenznadeln) mit einem Mikromanipulator (Narishige Scientific) vermessen. Die so gewonnenen Daten konnten später zur genauen Orientierung während der Versuchsreihen genutzt werden und lieferten daneben Erkenntnisse über Variationen in Schädelgröße und Knochenstruktur zwischen den Versuchstieren.

Ein, oberhalb der *Ossae nasalia* in einem Winkel von etwa 45° auf den Schädel abgesenkter, Aluminiumstab (Länge: 35 mm, Kantenlänge: 4 mm, Gewicht: 2 g, Eigenbau) mit abgeschrägter Kante diente später der waagerechten, stereotaktischen Fixierung des Kopf und der Ausrichtung zur Schallquelle (Abbildung 2.1). Eine zwischen Schädel und Dura eingebrachte Elektrode (Wolfram, Teflon isoliert, Goldanschluss, WPI), sowie eine weitere zwischen Nackenmuskulatur und Schädel waren Referenz und Erdung während der Messungen. Um die Schädelöffnung wurde ein grob an die Schädelform angepasster

Kunststoffring mit Gewindeverschluss (\varnothing innen: 7 mm, Wandstärke: 1 mm, Eigenbau) gelegt (Abbildung 2.1) und mit den übrigen Implantatteilen in Kunststoffpolymerisat (Paladur, Heraeus) eingebettet und so auf den Schädelknochen befestigt.

Nachdem der Kunststoff seine endgültige Festigkeit erreicht hatte, wurden die Klemmen vom Kopffell gelöst und die Haut an den Rändern des Implantats mit Gewebekleber befestigt. Der weiteren Behandlung diente das Entfernen überstehender Hautreste und eine Behandlung der Wundränder mit Desinfektionslösung (Betaisodona[®], Mundipharma GmbH). Für besseren Halt bei größeren Tieren wurde das Fell über der Nackenmuskulatur mit ein bis zwei Stichen vernäht (PROLENE[®], Ethicon Inc.) und zusätzlich verklebt. Die Hirnoberfläche wurde erneut mit Salbe versorgt und der Zugang anschließend mit einer Gewindekappe verschlossen. Abschließend erhielt das Tier eine Schmerzmittelinjektion (Novalgin[®], Aventis). Anschließend wurde das Tier vom Heizkissen in einen mit Streu ausgelegten Einzelkäfig (s. Abschnitt 2.1) überführt. Die Wärmezufuhr erfolgte bei geöffnetem Käfig durch einem Infrarotstrahler (IOT/90 250W, Elstein), bis das Tier vollständig aus der Narkose erwachte (maximal 20-30 min).

5 - 7 Tage nach der OP fanden keine Versuche statt, um dem Tier eine ausreichend lange Erholungsphase zu geben. In dieser Zeit stand das Tier unter verstärkter Beobachtung durch das Tierpflegepersonal sowie den Versuchsleiter, um eine starke Beeinträchtigung durch den Eingriff auszuschließen. Alle Tiere zeigten bereits nach wenigen Tagen wieder vollständig arttypisches Verhalten. Eine Beeinträchtigung durch Größe, Gewicht oder Form des Implantats konnte nicht festgestellt werden. Auch waren die Tiere nach dem Eingriff weder besonders aggressiv, noch besonders scheu, was auf eine gute Verträglichkeit des Eingriffs hindeutete.

2.3 Versuchsdurchführung

Alle Versuchsreihen wurden in Einzelsitzungen mit bis zu 5 Stunden Dauer durchgeführt. Um möglichst lange Messzeiten zu erreichen, wurde allen Versuchstieren zu Beginn jeder Messreihe 0,5 ml pro 100 g Körpergewicht einer verdünnten Lösung des Sedativums Rompun[®] (Bayer Vital GmbH, Wirkstoff Xylazin auf 4‰ verdünnt) subcutan am linken Hinterbein injiziert. Neben einer sedierenden und muskelrelaxierenden Wirkung ist Rompun[®] auch leicht analgetisch. Diese Eigenschaft war vor allem bei Tieren fortgeschrittenen Alters wünschenswert, da bei diesen z.T. Hautwucherungen über der Schädelöffnung entfernt werden mussten, was u.U. Schmerzempfindungen hervorrufen konnte. Zeigten Versuchstiere eine Schreck- oder Schmerzreaktion während des Entfernens der Haut, wurde diese zusätzlich lokal mit Gingicain[®] betäubt.

Nachdem die Wirkung des Sedativums einsetzte (5 - 10 min nach Injektion), kam das Versuchstier in einen eigens angefertigten Stoffbeutel mit arretierbarem Kunststoffkragen,

der eng anliegend um den Hals des Tieres verschlossen werden konnte. Dieses Vorgehen hinderte das Versuchstier, die Vorderbeine aus dem Beutel zu strecken. Am hinteren Ende war der Beutels durch einen Kordelzug verschlossen. Der Beutel konnte in der schallisolierten Versuchskammer frei schwingend an elastischen Bändern aufgehängt werden. Dies minimierte potenzielle Verletzungsrisiken durch die starre Fixierung des Kopfes, weil das Versuchstier so keine gegen das Implantat wirkende Kraft aufbringen konnte. Zusätzlich wurde die Stabilität der Messungen erhöht, denn Bewegungen des Tieres übertrugen sich nur in geringem Maße auf die Schädelregion, sodass es seltener zu Zellverlusten oder Unterbrechungen in den Ableitungen kam, als bei herkömmlichen Versuchsanordnungen mit einer starren Lagerung des Versuchstieres.

Zur Vorbereitung der Versuchsreihen erfolgte bei jedem Versuchstier zunächst eine Vermessung der Schädelöffnung und markanter Strukturen auf der Hirnoberfläche (z.B. der Verlauf der *Arteria cerebelli superior*, sowie anderer Blutgefäße) relativ zu den Referenzpunkten. Vermessen wurde, indem eine Nadelelektrode mit einem Mikromanipulator (Narishige Scientific) über einen Referenzpunkt gebracht und anschließend ausgehend von diesen Koordinaten Randpunkte der Schädelöffnung mit dem justierbaren XY-Tisch (Micro Control, Spindel & Hoyer) angesteuert wurden. Mit Hilfe der gewonnenen Daten wurden Diagramme der Schädelöffnung erstellt, die zum einen die Aufsicht auf die Öffnung und zum anderen eine Seitenansicht darstellten. Die schematische Aufsicht auf die exakte Form und Position der Öffnung ermöglichte eine genaue Positionierung der Elektroden während der Versuche. Der *Colliculus inferior* (IC) relativ zu den Referenzpunkten und der Hirnoberfläche konnte so reproduzierbar angesteuert werden. Zusätzlich lieferte die Seitenansicht Informationen über die Einstichtiefen relativ zur Hirnoberfläche, bei denen auditorische Ableitungen erfolgten. So konnte eine räumliche Vorstellung über Lage und Ausdehnung des IC im zum Teil mehrmonatigen Verlauf der Versuchsreihen entwickelt werden, ohne auf histologische Daten zurückgreifen zu müssen.

2.3.1 Elektrophysiologische Ableitungen

In den einzelnen Messsitzungen wurden die Versuchstiere wie vorangehend beschrieben sediert und in der Ableitkammer fixiert. Anschließend wurde der Verschluss der Schädelöffnung entfernt und die Hirnoberfläche von Resten der Salbe befreit. Nach Messpausen von mehr als 10 Tagen musste zudem häufig eine Hautschicht entfernt werden, die sich vom Knochen ausgehend über der Schädelöffnung bildete. Diese neu gebildete Haut war oft stark durchblutet und dem Anschein nach berührungs- und schmerzempfindlich. Daher wurde sie vor dem Entfernen mit Lokalanästhetikum versorgt. Zum exakten Auffinden eines geeigneten Einstichpunktes wurde darauf geachtet, dass die Hirnoberfläche möglichst frei zugänglich war.

Anhand anatomischer Vorkenntnisse und/oder vorangegangener Messungen wurde dann ein Einstichpunkt bestimmt. Der Einstich durch die *Dura mater* erfolgte mit einer groben Elektrode (\varnothing 0,3 mm). Die genaue Positionierung des Einstichs anhand einer Bestimmung der Koordinaten relativ zu einem der beiden Referenzpunkte ermöglichte einen Wechsel der Elektrode nach dem Durchstechen der Dura. Für die Ableitungen konnten daher feine, teflonbeschichtete Wolframelektroden (1-5 M Ω , World Precision Instruments) verwendet werden. Zur Arretierung in der Elektrodenhalterung wurden die Elektroden in Glaskapillaren (\varnothing innen: 0,4 mm \varnothing außen: 0,8 mm; Progressive Laboratory Specialties Corp.) so verklebt, dass die Spitze mindestens 1 cm aus der Kapillare ragte. Der geringe Durchmesser dieser Messelektroden (\varnothing 10 μ m) gewährleistete eine nur geringe Verletzung des Hirngewebes auch bei häufigen Messungen³.

Die Ableitungen wurden differentiell durchgeführt. Als differente Elektrode diente die zwischen Schädel und Hirn implantierte Silberschlinge. Eine Erdung erfolgte über die unter der Nackenmuskulatur fixierte Elektrode. Die Signale wurden über eine Kombination aus Vorverstärker (BioAmp HS4, Tucker Davis Technologies) und Verstärker (BioAmp DB4, TDT) mit integrierten Signalfiltern aufgenommen. Abhängig von der Elektrodenimpedanz und der jeweiligen Ableitsituation wurde das Signal 10.000 bis 30.000-fach verstärkt und auf Frequenzen zwischen 0,5 und 10 kHz begrenzt. Störungen durch die Netzfrequenz wurden durch einen aktiven Netzfrequenzfilter (HumBug, Quest Scientific Instruments Inc.) eliminiert. Zur Weiterverarbeitung wurde das Signal von einem Messrechner gespeichert. Eine direkte Beurteilung des Signals ermöglichten ein Oszillograph (54603B, Hewlett Packard) und ein Audiomonitor (AM8, Grass Technologies).

Während der Versuche war die schallisolierte und elektrisch abgeschirmte Ableitkammer geschlossen. Der Zustand des Versuchstieres konnte bei verschlossener Kammer über das Bild einer USB-Kamera (Toucam, Phillips) beobachtet werden. Zusätzlich war die Messkammer mit einem Mikrofon ausgestattet, welches neben der akustischen Überwachung der Stimulation auch durch das Versuchstier verursachte Geräusche registrierte. Die Messelektrode konnte mit Hilfe eines elektronischen Vortriebs (Microstepper B092, World Precision Instruments) senkrecht in das Gehirn eingebracht und positioniert werden. Die Steuerung erfolgte von außen.

³ Eine histologische Kontrolle an zwei Versuchstieren zeigte geringe Anzeichen für eine Gliareaktion bei Einstichkanälen, die weniger als 14 Tage zurückliegend gesetzt wurden, aber keine sichtbaren Anzeichen für eine Schädigung bei älteren Stichkanälen.

2.3.2 Akustische Stimulation

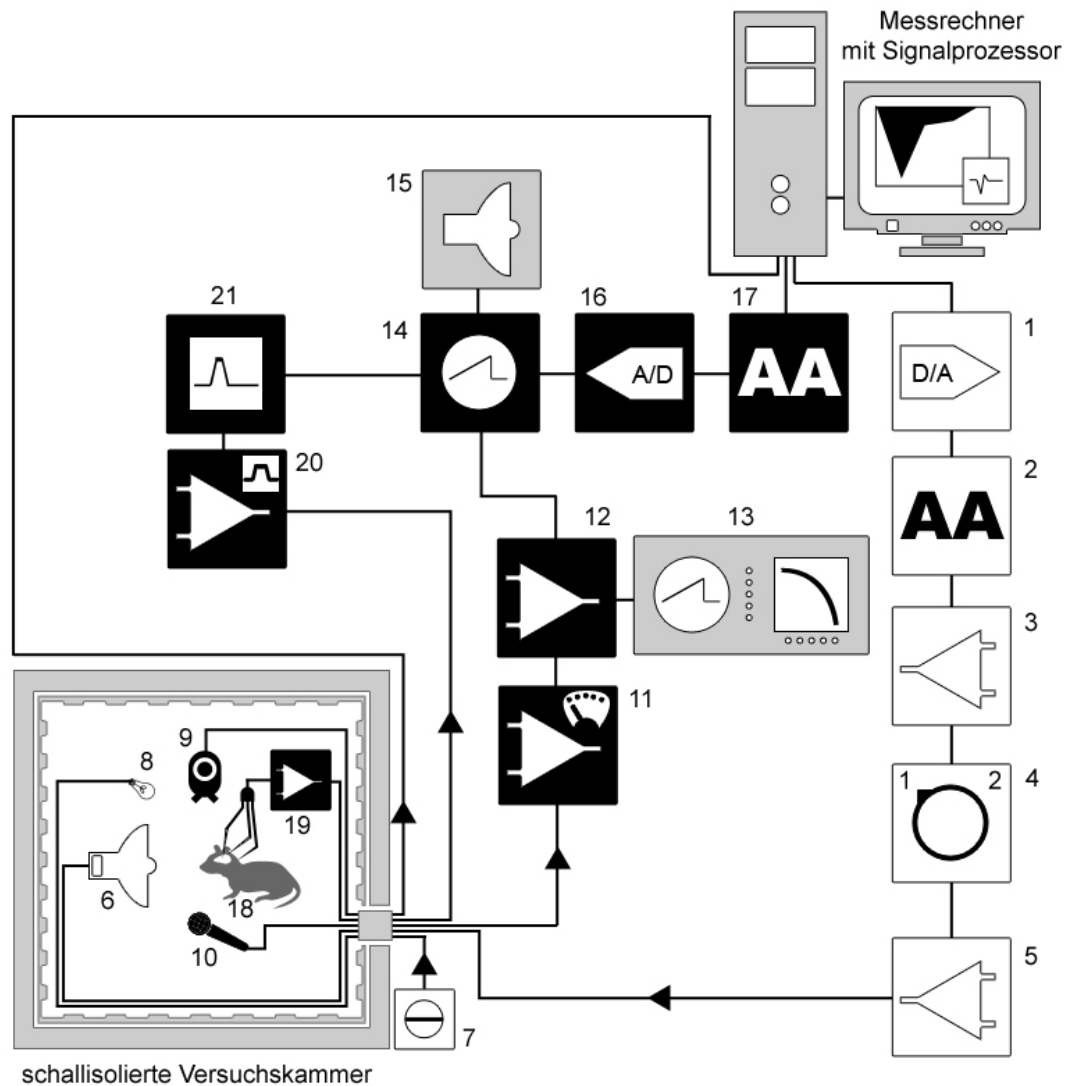


Abbildung 2.2 Die Abbildung zeigt schematisch den Versuchsaufbau

Dargestellt sind alle Komponenten, die wesentlich zur Signalerzeugung und -messung waren. Alle Elemente, die der Generierung der akustischen Signale dienen, und deren Verkabelung dementsprechend zur schallisolierten Versuchskammer hin führte, sind weiß hinterlegt (1-8). Schwarz hinterlegt sind alle Komponenten, die der Messung der Schallsignale in der Versuchskammer, sowie der Ableitung der neuronalen Antworten dienen. Alle darüber hinaus gehenden Komponenten (13; 15) sind grau hinterlegt. Die Beschreibung der Versuchsdurchführung erfolgt im Text. Die verwendeten Versuchskomponenten, entsprechend ihrer Nummerierung in der Abbildung:

1) Digital/Analog-Wandler, 2) Anti-Aliasing-Filter, 3) programmierbarer Verstärker, 4) Signalweiche, 5) Endverstärker, 6) Manger Schallwandler, 7) Stromanschluss für Innenbeleuchtung, 8) Innenbeleuchtung, 9) Kamera zur Versuchskontrolle, 10) Innenmikrofon, 11) Messverstärker, 12) Verstärker, 13) Spektrumanalysator, 14) Oszilloskop, 15) Audiomonitor 16) Analog/Digital-Wandler, 17) Anti-Aliasing-Filter, 18) Versuchstier, 19) Vorverstärker, 20) Verstärker mit Filter, 21) Brumm-Filter

An die *Signalweiche* (4) waren zusätzlich ein Frequenz- und ein Rampengenerator angeschlossen, die zur besseren Übersicht nicht dargestellt sind.

Die Arbeit mit wachen Versuchstieren erlaubte keine Beschallung direkt im Gehörgang, wie bei akustischen Experimenten an narkotisierten Tieren üblich. Alle Experimente der vorliegenden Arbeit wurden daher mit einem Lautsprecher durchgeführt, der versuchsbedingt im Abstand von etwa 25 cm vor dem Tier, in einem Winkel von etwa 30° zur kontralateralen

Seite angebracht war. Zur Vermeidung von Reflektionsschall war die Versuchskammer weitgehend mit Akustikschaumstoff ausgekleidet. Bei dem verwendeten Lautsprecher handelte es sich um einen sogenannten ‚Biegewandler‘ der Firma Manger (WA04/1). Die Bauweise des Schallwandlers bedingt eine ortsspezifische Frequenzabbildung und -abstrahlung, ähnlich dem Prinzip der Basilarmembran. Diese Eigenschaft ermöglichte eine sehr gute Frequenzabbildung mit einem flachen Frequenzgang zwischen 0,08 und 25 kHz (Frequenzabhängige Unterschiede < 10 dB SPL). Zudem weist der Schallwandler mit nur 13 μ s eine sehr schnelle Anstiegszeit und somit nahezu keine Einschwingeffekte auf.

Angesteuert wurde der Lautsprecher von einem Verstärker (KA 80, Kenwood), der seinen Eingang entweder vom Signalprozessor (AP2, TDT) des Messrechners (P4, IBM) oder von einem manuell regelbaren Frequenzgenerator (Sine Random Generator Type 1027, Brüel & Kjær) erhielt. Der Frequenzgenerator wurde zur Generierung von weißem oder rotem Rauschen als Suchstimulus sowie zur vorläufigen manuellen Bestimmung des rezeptiven Bereichs abgeleiteter Neurone genutzt. Dem Frequenzgenerator nachgeschaltet war ein Rampengenerator (Eigenbau Camargo, AG Langner), der die Stimuli zum einen mit einer Rampe von 5 ms Länge versah, um Klicks beim Ein-, bzw. Ausschalten der Stimuli zu vermeiden, zum anderen das Signal stufenlos regulierbar pulste. Zum Auffinden auditorischer Neurone wurde rotes Rauschen mit einer Pulsfrequenz von etwa 3 bis 5 Hz verwendet. Neurone der Hörbahn wurden anhand ihrer zeitlich gekoppelten Reaktion an diesen Suchstimulus identifiziert. Aufgrund der vorgegebenen Einstichposition der Elektrode konnten erste, bei einer Einstichtiefe von 1500 bis 2500 μ m (gemessen von der Hirnoberfläche) auftretende Reaktionen auf den Suchstimulus zuverlässig dem IC zugeordnet werden. Traten erste Reaktionen wesentlich tiefer (> 3000 μ m) auf, wurden sie anhand ihres zeitlichen Antwortverhaltens als Neurone des IC identifiziert. In Zweifelsfällen wurden die Messungen dieser Neurone verworfen.

Während der eigentlichen Messungen wurde die Steuerung der Signale von dem Programm Brainware® 32 (TDT) anhand vorgegebener Signalparameter übernommen. Die Umwandlung der digital erzeugten Signale und die Regelung der Signallautstärke erfolgte mit Komponenten des System II von TDT (Abbildung 2.2).

Um definierte Lautstärken am Gehörgang des Versuchstieres zu erreichen, wurde die Apparatur vor Beginn jeder Messreihe kalibriert. Ein Mikrofon (Condenser Microphone Type 4133, Brüel & Kjær) wurde so nah wie möglich neben der Ohrmuschel des Versuchstieres platziert. Über einen Messverstärker (Measuring Amplifier Type 2609, Brüel & Kjær) wurden die aufgenommenen Signale zum Messrechner übermittelt. Ein Kalibrierungsprogramm (Autor Dr. M. Ochse, AG Langner) erzeugte reine Töne zwischen 80 Hz und 25 kHz in 5% Abständen mit einer maximalen Lautstärke von 92 dB_{SPL}. Anhand

der aufgezeichneten Signale wurde so eine Korrekturkurve erzeugt und später zur frequenzunabhängigen Generierung genau definierter Schalldruckpegel (s.u.) genutzt.

2.3.3 Signalformen

Zu Beginn jedes Messdurchgangs wurde zunächst die Frequenzabstimmung der untersuchten Einheit bestimmt. Am Anfang jeder Einzelmessung wurde die Spontanaktivität für 20 ms vor Stimulusbeginn aufgezeichnet. Anschließend erfolgte eine 50 ms dauernde Stimulation durch einen reinen Ton definierter Periode und Amplitude (Abbildung 2.3). Die Amplitude des Stimulus wurde zu Beginn und am Ende der Stimulation über Rampen von je 2 ms Dauer erhöht, bzw. verringert, um Ein- und Abschalteffekte zu vermeiden. Im Anschluss an die Stimulation wurde die Messung noch für 30 ms zur Aufzeichnung neuronaler Off-Reaktionen fortgesetzt. Die Gesamtdauer eines einzelnen Stimulationsdurchgangs betrug damit 100 ms. Hinzu kam noch eine verarbeitungsbedingt variable Zeit zur Aufzeichnung der Aktivität und Vorbereitung des nächsten Messdurchgangs durch den Signalprozessor. Im Durchschnitt lag diese Dauer zwischen 40 bis 50 ms.

Zur Bestimmung des Antwortbereichs und der charakteristischen Frequenz (CF), also der Frequenz, die an der Hörschwelle eine Antwort hervorruft (vgl. Abschnitt 2.4.2), der IC-Neurone wurden nach einer groben, manuellen Eingrenzung der Frequenz- und Lautstärkeparameter am Frequenzgenerator, Abstimmungsdiagramme mit der Ableitungssoftware Brainware® erstellt. Die Messungen deckten in der Regel einen Frequenzbereich von vier Oktaven ab, wobei die vorläufig manuell ermittelte CF im Zentrum des gemessenen Frequenzbereichs lag. Die Stimulation erfolgte mit 12 Frequenzen pro Oktave in logarithmischen Abständen über einen Lautstärkebereich von 60 bis 80 dB, in Schritten von 10 dB. Die Präsentation lief dabei in zufälliger (pseudo-randomisierter) Abfolge ab. Pro Stimulus gab es fünf Wiederholungen.

Die Wellenform der dabei verwendeten Sinustöne wird durch folgende Formel beschrieben:

$$s(t) = A \sin(2\pi f_c t)$$

mit

A: Schalldruckamplitude

f_c : Frequenz

Der Schalldruck wurde als Schalldruckpegel (L_P , von engl. „Level“ und „Pressure“) in Dezibel (dB_{SPL} , SPL, engl. „Sound Pressure Level“) gemessen. Der Schalldruckpegel bezieht sich auf die mittlere menschliche Hörschwelle ($0 \text{ dB}_{\text{SPL}}$ bei 1000 Hz nach DIN ISO 398).

Der Schalldruckpegel wird wie folgt berechnet:

$$L_p = 20 \log \frac{p}{p_0} \text{ dB}_{\text{SPL}}$$

mit

p: Schalldruck

p₀: Standard-Bezugspegel (20 µPa)

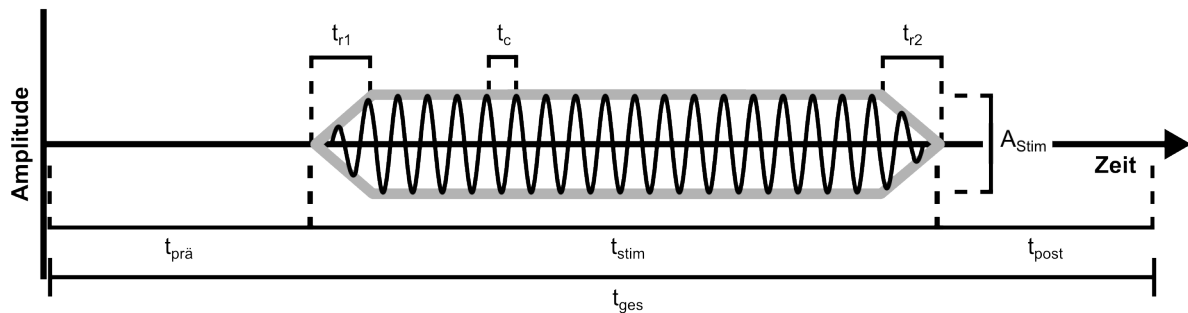


Abbildung 2.3 Stimulation mit Sinustönen

Das Schema zeigt den zeitlichen Ablauf einer einzelnen Sinustonstimulation.

t_{prä} = Zeit vor Stimulationsbeginn; t_{stim} = Stimulation; τ_c = Signalperiode; A_{stim} = Signalamplitude; t_{r1} und t_{r2} = Signalrampen; t_{post} = Zeit nach Stimulationsende; t_{ges} = Gesamtmessdauer
Weitere Erläuterungen im Text.

Als Signale zur Untersuchung der Verarbeitung periodischer Signale wurden sinusförmige Amplitudenmodulationen (SAMs, Abbildung 2.4) verwendet. Spektral setzen sich SAMs aus drei Frequenzkomponenten zusammen (Abbildung 2.5), einer Trägerfrequenz (f_c) sowie einer oberen und einer unteren Seitenbande, deren Abstand durch die Modulationsfrequenz (f_m) bestimmt wird (f_c+f_m bzw. f_c-f_m). Aus dem Verhältnis der Amplituden der Seitenbanden zur Trägerfrequenz ergibt sich der Modulationsgrad (m).

Als Trägerfrequenz der SAM diente die zuvor ermittelte charakteristische Frequenz des untersuchten Neurons. Diese wurde dann mit verschiedenen Frequenzen moduliert. Als Modulation wurden in der Regel Frequenzen zwischen 30 Hz und der halben Trägerfrequenz verwendet. Die Anzahl der untersuchten Frequenzen lag dabei, abhängig von der Höhe der Trägerfrequenz, zwischen 40 und 70. Die Modulationstiefe betrug meist 100%, wurde allerdings zur Untersuchung ihres Einflusses auf die neuronale Verarbeitung periodischer Signale z.T. auch variiert (Abbildung 2.6). Der zeitliche Ablauf folgte grundsätzlich dem einer Stimulation mit Sinustönen (Abbildung 2.3). Die Stimulationsdauer wurde jedoch von 50 ms auf 100 ms erhöht, um auch bei den niedrigsten verwendeten Modulationsfrequenzen noch eine Messung über mindestens 3 Modulationsperioden zu ermöglichen (bei 30 Hz entsprechen 3 Modulationsphasen genau 100 ms). Außerdem wurden alle Stimuli während dieser Art der Messung 15-mal wiederholt.

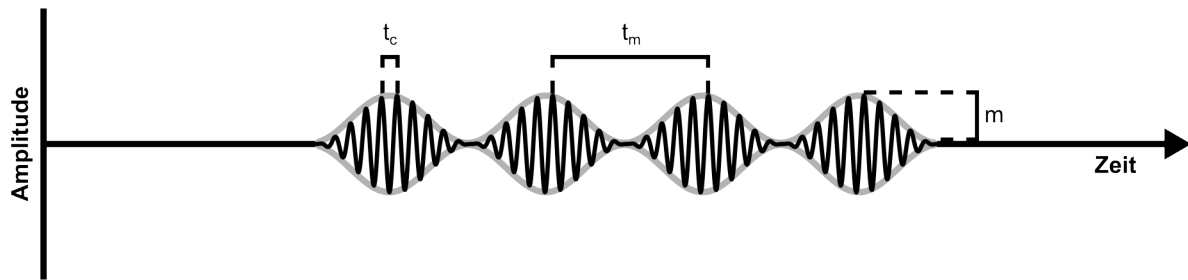


Abbildung 2.4 Stimulation mit sinusförmigen amplitudenmodulierten Tönen

Das Schema zeigt den Aufbau einer Stimulation mit einer sinusförmigen Amplitudenmodulation (SAM). t_c = Trägerperiode; t_m = Modulationsperiode; m = Modulationstiefe
Weitere Erläuterungen im Text.

Mathematisch lässt sich ein SAM-Signal wie folgt beschreiben:

$$s(t) = A(1 - m \cos(2\pi f_m t)) \sin(2\pi f_c t)$$

mit

- t: Zeit
- A: Schalldruckamplitude
- f_c : Trägerfrequenz
- f_m : Modulationsfrequenz
- m: Modulationsgrad

Gemessen wurden die neuronalen Reaktionen auf SAMs. In den meisten Fällen wurden deutlich überschwellige Lautstärken zur Stimulation verwendet (ca. 30 dB über der Schwelle). Ein Teil der Messungen erfolgte bei unterschiedlichen Lautstärken.

Aus diesen Messungen ergab sich die sogenannte Modulationstransferfunktion (MTF). Aus der MTF konnte dann die Modulationsfrequenz mit der höchsten Reaktionsrate (rBMF, Beste Modulationsfrequenz der Rate) bestimmt werden, also die Signalperiode, bei der das jeweilige Neuron am stärksten aktiviert wurde. Zudem wurde bei einem Teil der Messungen die Modulationsfrequenz, bei der die neuronale Antwort am besten mit dem Signal synchronisiert war, bestimmt (sBMF, Beste Modulationsfrequenz der Synchronisation).

Während SAMs im Vergleich zu natürlich vorkommenden harmonisch komplexen Signalen, wie z.B. den Vokalen der menschlichen Sprache, einen wesentlich einfacheren Aufbau zeigen (Abbildung 2.5), eignen sie sich aufgrund ihrer Periodizität als Modellklang für die Untersuchung der Periodizitätsverarbeitung und bieten die Möglichkeit, einzelne Verarbeitungsschritte in der Hörbahn analysieren zu können.

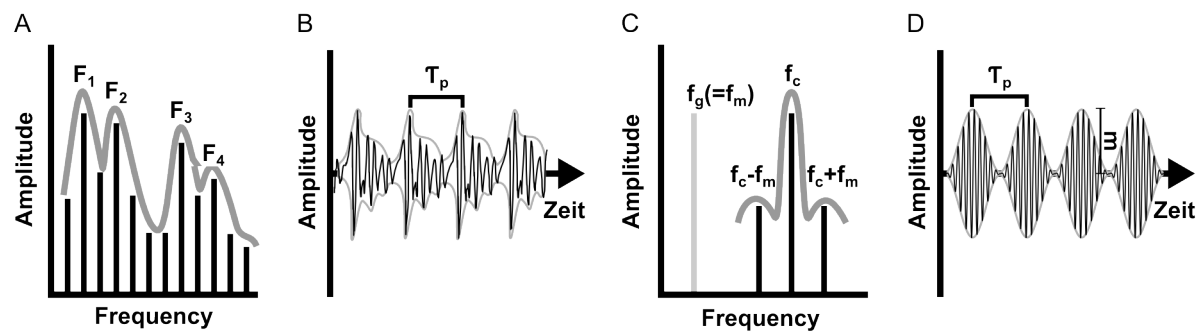


Abbildung 2.5 Vergleich eines komplex-periodischen Signals und einer SAM

Die Abbildung zeigt schematisch die Frequenzspektren (obere Zeile) und Oszillogramme (untere Zeile) des deutschen Vokals [a:] (a und b) und einer SAM (c und d) im Vergleich.

F_1, F_2, F_3, F_4 = Formanten; τ_p = Signalperiode; f_g = Grundfrequenz; f_m = Modulationsfrequenz; f_c = Trägerfrequenz; m = Modulationstiefe

Weitere Erläuterungen im Text.

Das Spektrum eines Vokals zeigt multiple Obertöne, die ganzzahlige Vielfache einer Grundfrequenz sind. Die Grundfrequenz bestimmt die Stimmlage und damit die Tonhöhe der Stimme des Sprechers. Sie entsteht im Stimmapparat durch die Schwingung der Stimmbänder. Der Klang des Vokals wird durch sogenannte Formanten geformt. Formanten sind Frequenzbereiche mit hoher akustischer Energie und sind für jeden Vokal spezifisch, unabhängig von der Stimmlage des Sprechers. Geformt werden die Formanten durch Resonanzeffekte im Mund-Rachenraum. Im Oszillogramm eines Vokals findet sich die Grundtoninformation als Signalperiode. Formanten und andere Obertöne bedingen die Signalform.

Im Vergleich dazu besteht das Spektrum einer SAM aus nur drei Frequenzkomponenten: einer Trägerfrequenz und zwei Seitenbändern. Die Grundfrequenz ist nicht im Signalspektrum vorhanden. Ihre Periode entspricht der Modulationsperiode. Aus dem Amplitudenverhältnis zwischen Seitenbändern und Trägerfrequenz ergibt sich der Modulationsgrad. Der Modulationsgrad ist 100%, wenn die Seitenbänder jeweils die halbe Amplitude (oder die Hälfte der Energie) der Trägerfrequenz aufweisen. Wird die Amplitude der Seitenbänder kleiner, sinkt der Modulationsgrad.

Der Tonhöhereindruck bleibt auch bei niedrigen Modulationsgraden weitgehend erhalten, allerdings wird die Wahrnehmung weniger deutlich. Zur näheren Untersuchung des Einflusses vom Modulationsgrad auf die Verarbeitung wurden SAMs gleicher Träger- und Modulationsfrequenz (entsprechend der BMF) in ihrem Modulationsgrad zwischen 10 und 100% in Schritten von 10% variiert. Auch hier wurde jeder Stimulus 15-mal in zufälliger Reihenfolge wiederholt. Um den mittleren Energiegehalt und damit auch den Lautstärkeindruck des Signals bei verändertem Modulationsgrad stabil zu halten, wurde die

Amplitude nicht als Maximum des erreichten Schalldrucks eingestellt ($\text{dB}_{\text{SPL, peak}}$), sondern als Wurzel aus dem mittleren Quadrat des Schalldrucks über die Zeit ($\text{dB}_{\text{SPL, rms}}$) (Abbildung 2.6):

$$p_{\text{rms}} = \sqrt{\frac{1}{T} \int_{t_0}^{t_0+T} p^2(t) \Delta t}$$

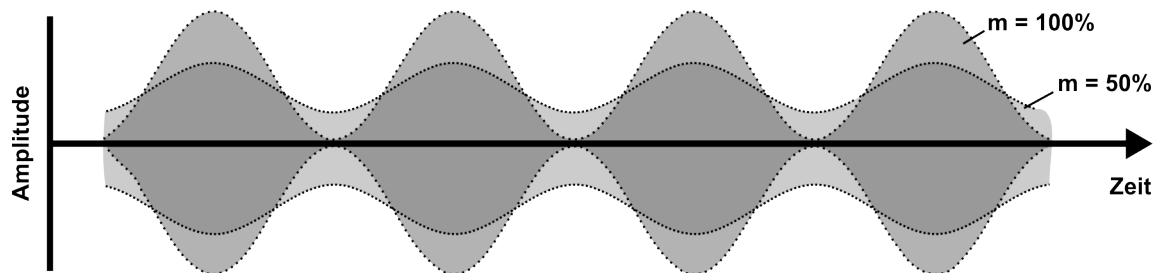


Abbildung 2.6 Energiegehalt der SAMs bei verschiedenen Modulationsgraden

Die Abbildung zeigt schematisch die Umhüllenden einer zu 100% modulierten SAM ($m_{100\%}$, hellgrau) sowie einer zu 50% modulierten SAM ($m_{50\%}$, dunkelgrau) bei gleichbleibender Lautstärkeeinstellung der Messsoftware. Die maximale Amplitude eines zu 100% modulierten Signals ist größer als für Signale mit geringerer Modulationstiefe. Dennoch weisen beide Signale im zeitlichen Mittel denselben Energiegehalt auf. Der Nulldurchgang des stärker modulierten Signals wird durch die geringere Amplitude des weniger modulierten Signals kompensiert. Damit können im Mittel stärkere Aktivierungen der Cochlea durch den höheren Energiegehalt bei niedriger Modulationstiefe vermieden werden.

Zum Vergleich wurde der dynamische Bereich von Neuronen bei Stimulation mit reinen Tönen sowie SAMs mit verschiedenen Modulationsgraden bestimmt. Der dynamische Bereich für Sinus-Stimulation wurde z.T. aus den Abstimmungsmessungen ermittelt. Darüber hinaus wurden für einige Zellen Messungen über einen Lautstärkebereich von 90 dB bei der charakteristischen Frequenz (CF), sowie 10% ober- und unterhalb davon durchgeführt. Die Lautstärken wurden in zufälliger Reihenfolge in Schritten von 5% variiert und 15fach wiederholt. In ähnlicher Weise wurde auch der dynamische Bereich bei Stimulation mit SAM gemessen. Als Träger wurde dabei die zuvor bestimmte CF verwendet und als Modulationsfrequenz diente die vorher ermittelte beste Modulationsfrequenz (BMF), also die Modulationsfrequenz mit der stärksten neuronalen Antwort oder dem höchsten Synchronisationswert (vgl. Abschnitt 2.4.5. und 2.4.6).

2.4 Datenanalyse

2.4.1 Analyse während einer Messung

Um möglichst eindeutige Messaufzeichnungen zu erhalten, wurde die Messelektrode so platziert, dass ein gutes Signal-Rausch-Verhältnis vorlag (Abbildung 2.7). Die Messschwelle wurde vor Versuchsbeginn so gewählt, dass keine Hintergrundaktivität oder unspezifisches Rauschen der Elektrode aufgezeichnet wurden. Messungen wurden durchgeführt, wenn die neuronale Aktivität die Hintergrundaktivität mindestens um das Doppelte überstieg.

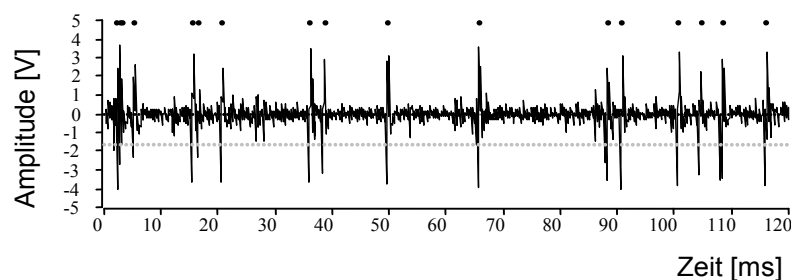


Abbildung 2.7 Elektrodensignal einer Ableitung

Die Abbildung zeigt ein von der Messelektrode aufgezeichnetes Signal. Aktionspotenziale (APs) heben sich durch eine deutlich größere Amplitude vom Messhintergrund ab. Zu Beginn der Messung konnte eine Amplitudenschwelle (grau gepunktete Linie) festgelegt werden, bei deren Unterschreitung das Signal als AP gewertet und aufgezeichnet wurde (s. Punkte am oberen Abbildungsrand). Die Schwelle wurde abhängig vom Signal-Rausch-Verhältnis der Messung jeweils so gewählt, dass sie mindestens beim Doppelten des durch die Hintergrundaktivität erreichten Wertes lag. Ein negativer Wert wurde gewählt, da bei extrazellulärer Ableitung ein AP zunächst zu einer negativen Spannungsänderung führt.

Abhängig vom Widerstand und der Position der Elektrode konnte entweder die Reaktion einzelner Neurone aufgezeichnet werden, oder es lagen Multizellableitungen vor. Eine Unterscheidung dieser Ableitungstypen konnte sowohl anhand der Form und Größe der aufgezeichneten Aktionspotenziale (APs) als auch am Abstand der APs zueinander getroffen werden (Inter-Spike-Intervall, ISI). Lagen die ISIs unter 0,8 ms, konnte von einer Multizellableitung ausgegangen werden, da solch geringe zeitliche Abstände aufgrund der Dauer eines APs inklusive Refraktärzeit bei Einzelzellableitungen nicht erreicht werden können. Während der Messungen wurde das gesamte Signal der Messelektrode ständig aufgezeichnet, dauerhaft gespeichert wurden jedoch nur die APs, welche die zuvor festgelegte Messschwelle überschritten.

Bei Messungen, in denen die Aktivität mehrerer Neurone aufgezeichnet wurde, konnten zum Teil nachträglich die Reaktionen der verschiedenen Neurone wieder voneinander separiert werden (Abbildung 2.8). Zur Unterscheidung von APs unterschiedlicher Zellen bot die

Ableitungssoftware die Möglichkeit, verschiedene Merkmale des zeitlichen Verlaufs von APs zu analysieren und in entsprechende Gruppen (sog. ‚Cluster‘) einzuteilen. In der vorliegenden Arbeit wurden hauptsächlich die Werte des Amplitudenminimums (N1) und des Amplitudenmaximums (P1), die Gesamtamplitude, die Dauer des AP sowie die vom AP eingeschlossene Fläche herangezogen. Häufig war eine Auftrennung nicht für alle Messungen an einer Einstichposition möglich, da bereits kleine Veränderungen der Ableitsituation eine zuverlässige Auftrennung der APs nicht mehr möglich machten. In diesen Fällen wurden die Aufzeichnungen im Lauf der weiteren Bearbeitung wie Einzelableitungen behandelt. Einzelne Neurone und Multizellableitungen werden daher im Folgenden zusammenfassend als ‚Einheit‘ bezeichnet.

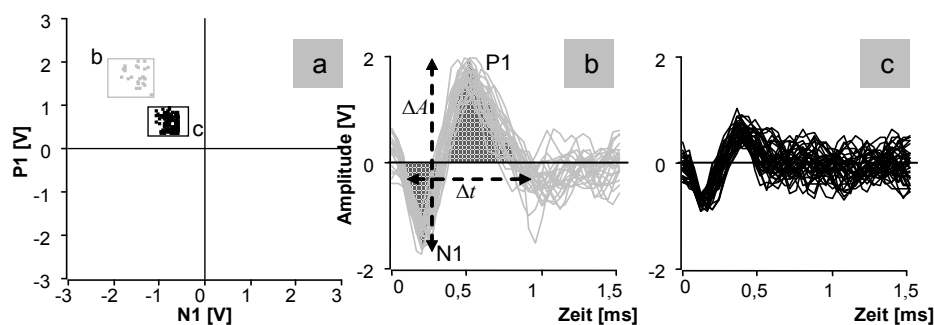


Abbildung 2.8 Auftrennung multizellulärer Messungen

Das theoretische Beispiel zeigt ein mögliches Vorgehen zur Auftrennung von Aktionspotenzialen (APs) zweier Neurone einer multizellulären Messung. Die Ableitungssoftware bot die Möglichkeit, verschiedene Merkmale der aufgezeichneten APs gegeneinander in Form eines Diagramms auftragen zu lassen (a). Gezeigt ist hier die Auftragung des Spannungsminimums (N1) gegen das Spannungsmaximum (P1). In dieser Auftragung sind deutlich zwei Gruppen von APs (sog. Cluster) zu erkennen. In dem grauen Kasten sind die größeren und in dem schwarzen Kasten die kleineren APs zusammengefasst. Stellt man nun die jeweiligen Spannungsverläufe der so getrennten APs dar (b) und (c), kann man die deutlich unterschiedliche Form erkennen. Der Größenunterschied der APs deutet darauf hin, dass es sich hier um die Messungen zweier Neurone handelt, wobei die Ableitelektrode dichter an einem der beiden platziert war. In (b) ist die Fläche unterhalb des APs schraffiert. Der Vergleich dieser Flächen stellt eine weitere Möglichkeit zur Unterscheidung der Neurone dar. Die Fläche ist ein Maß sowohl für die gesamte Amplitude der APs (ΔA) als auch für ihre Dauer (Δt). Amplitude und Dauer können auch separat zur Unterscheidung von APs verwendet werden.

Die weitere, detaillierte Auswertung der Messresultate erfolgte in MATLAB (The MathWorks, Inc.), einer mathematischen Programmierumgebung. Zur Auswertung standen verschiedene Hilfsmittel (Autor Dr. M. Ochse, AG Langner) zur Verfügung, die z.T. für die vorliegende Arbeit leicht modifiziert wurden.

2.4.2 Frequenzabstimmung

Zunächst wurden für jede Einheit die Charakteristische Frequenz (CF), Abstimmgüte (Q_{10dB} und Q_{30dB}), sowie die Reaktionsschwelle aus dem Abstimbereich bestimmt (Abbildung 2.9). MATLAB ermöglichte eine genauere Bestimmung von CF und Reaktionsschwelle als die Messsoftware, da durch die Interpolation zwischen den eigentlichen Messwerten und der

Umwandlung in einen Oberflächenplot ein besserer Eindruck des Abstimmbereichs erzielt werden konnte. Als zuverlässiges Kriterium für die Bestimmung Stimulus-induzierter neuronaler Antwort-Reaktionen diene eine Reaktionsrate, die größer war als die Summe aus der Spontanrate und dem Dreifachen von deren Standardabweichung. Einheiten, bei denen nach dieser genauen Bestimmung der CF diese um mehr als 25% von der als Trägerfrequenz in Versuchen mit Amplitudenmodulationen verwendeten abwich, wurden verworfen.

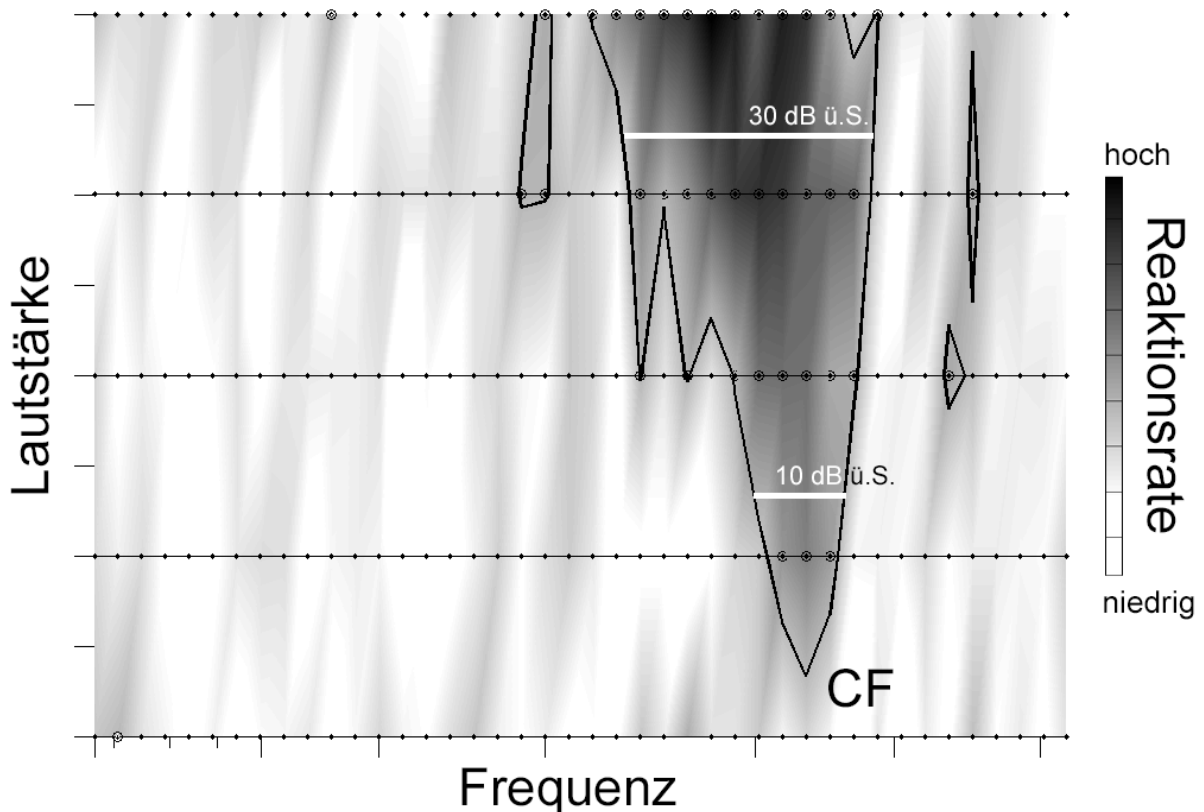


Abbildung 2.9 Abstimmbereich einer Einheit

Die Abbildung zeigt den Abstimmungsbereich einer untersuchten Einheit. Die Abszisse ist die logarithmische Frequenzachse, während auf der Ordinate die Signal-Lautstärken aufgetragen sind. Der Grad der Schwärzung steht für die jeweils gemessene Reaktionsrate. Dabei ist im gezeigten Fall lediglich die positive Reaktionsrate, d.h., eine gemessene Reaktionsrate oberhalb der durchschnittlichen Spontanaktivität der untersuchten Zelle, mit verschiedenen Grauwerten versehen. Die Spontanrate und inhibierte Bereiche, bei denen die Reaktionsrate unterhalb der Spontanrate der Zelle lag, sind zur besseren Übersichtlichkeit weiß dargestellt. Bei 10, 20, 30, 40 und 50 dB_{SPL} sind die tatsächlich gemessenen Werte auf horizontalen Linien eingezeichnet, wobei die Markierungen für die gemessenen Frequenzen stehen. Die dazwischenliegenden Werte wurden interpoliert. Die durchgehende Linie um die dunklen Bereiche hoher Reaktion zeigt die in der vorliegenden Arbeit verwendete Reaktionsschwelle (mittlere Spontanrate + dreifache Standardabweichung). Zum Abstimmbereich gehörend wurden die Messwerte gezählt, die durch nicht mehr als zwei Messpunkte unterschwelliger Reaktion voneinander getrennt waren. Die Frequenzbreite des Abstimmbereichs wurde zur Bestimmung der Q₁₀- bzw. Q₃₀-Werte 10 bzw. 30dB über der Lautstärkeschwelle bei CF bestimmt (weiße Linien im Abstimmbereich).

Die Abstimmgüte der untersuchten Einheiten wurde anhand der Q-Werte 10 dB und 30 dB über der Reaktionsschwelle bei CF nach folgender Formel bestimmt:

$$Q_{10/30} = \frac{CF}{f_o - f_u}$$

Mit

CF = Charakteristische Frequenz

f_o = obere Frequenzgrenze (10 bzw. 30 dB über der absoluten Reaktionsschwelle)

f_u = untere Frequenzgrenze (10 bzw. 30 dB über der absoluten Reaktionsschwelle)

Der resultierende dimensionslose Wert ermöglicht einen Vergleich der Abstimmung zwischen Einheiten unterschiedlicher CF, wobei schmale oder „scharfe“ Abstimmungsbereiche hohe Werte ergeben.

2.4.3 Das Peri-Stimulus-Zeit-Histogramm (PSTH)

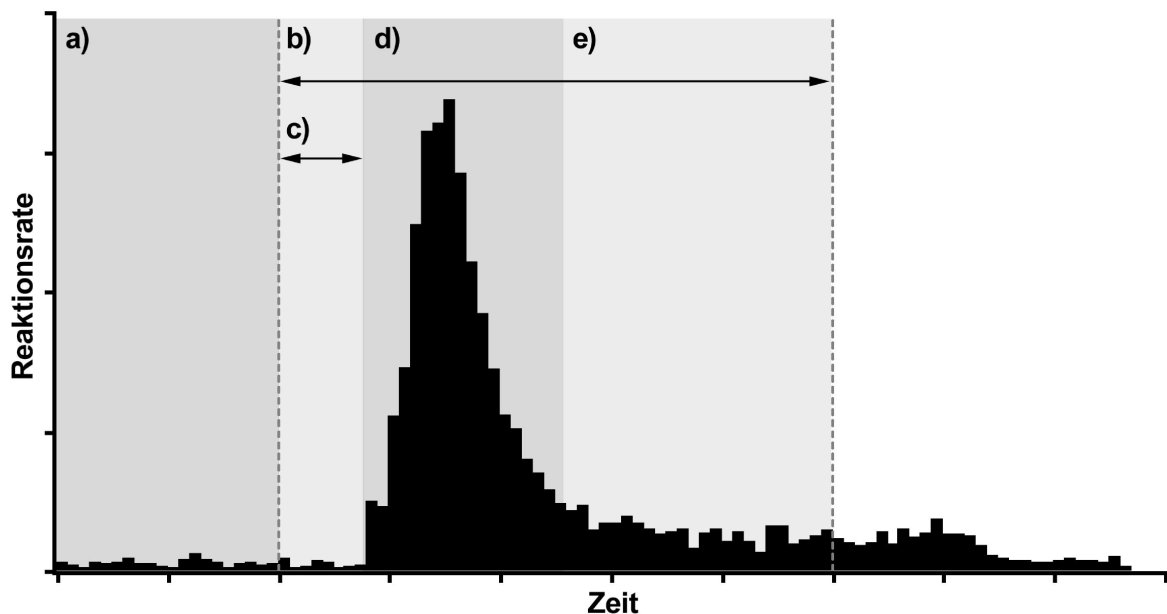


Abbildung 2.10 Peri-Stimulus-Zeit-Histogramm (PSTH)

In der Abbildung ist schematisch das PSTH einer Messung dargestellt. Es handelt sich hierbei um ein gemittelttes Gesamt-PSTH der Reaktion auf Stimulation mit Sinus-Tönen. Die Reaktionsrate in Hz ist gegen die Zeit aufgetragen. Im Zeitfenster zwischen dem Beginn der Messung und dem Stimulusbeginn (a) wird die Spontanrate der gemessenen Einheit bestimmt. In der vorliegenden Arbeit wurden die Zellreaktionen zwischen Beginn und Ende der Stimulation ausgewertet (Doppelpfeil b). Aus der Verzögerung zwischen Stimulus- und Reaktionsbeginn ergibt sich die Latenz der untersuchten Einheit (Doppelpfeil c). Die Reaktionsphase in der die Reaktionsrate stark bis zu einem Maximalwert ansteigt und dann wieder abfällt wird als „On-Reaktion“ bezeichnet (d). Nachdem die Rate wieder bis auf 20% des Maximums abgefallen ist, wird sie bis zum Ende der Stimulation als „tonische Rate“ gewertet, solange sie über der Spontanaktivität liegt (e). In diesem Schema nicht gezeigt ist die „Off-Reaktion“, die in einigen Fällen verzögert nach Stimulusende auftreten kann. Weitere Erläuterungen im Text.

Aus dem zeitlichen Verlauf der neuronalen Antwort während eines Stimulationszyklus wurden zudem sogenannte Peri-Stimulus-Zeit-Histogramme (PSTH) erstellt (vgl. Abbildung 2.10). Im PSTH werden die errechneten neuronalen Reaktionsraten in Schritten von 1 ms über die gesamte Dauer des Messdurchlaufs aufgetragen und für alle Messungen gemittelt.

Eine Mittelung erfolgt dabei entweder für jeden einzelnen Messpunkt oder zum Erstellen eines Gesamt-PSTH über alle Messpunkte einer Messserie. Die Entwicklung der Zellantworten im Zeitverlauf der Messungen ermöglicht eine Einteilung in mindestens drei unterscheidbare Bereiche. Aus der vor Beginn der Stimulation aufgezeichneten Zellreaktion ergibt sich die Spontanrate. Die Grundaktivität der jeweils gemessenen Neurone dient als Referenzwert für die Stimulusantwort. Zudem ergibt sich aus der Verzögerung zwischen Stimulusbeginn und einem Anstieg der Zellaktivität über die Spontanaktivität die Latenz der untersuchten Neurone. Als Schwellenkriterium für die Latenzbestimmung wurde eine Überschreitung der Spontanaktivität um mehr als das Vierfache ihrer Standardabweichung angesetzt. Die Bestimmung der Zellaktivität in MATLAB erfolgte dabei in einem Zeitfenster von 0,25 ms Breite, das vom Stimulusbeginn über die Reaktion geschoben wurde. Mit diesem Kriterium war es möglich, die Latenz auch von Zellen mit großen Schwankungen der Spontanaktivität zuverlässig zu bestimmen.

Anhand des Zeitverlaufs des PSTH werden stimulusinduzierte neuronale Reaktionen in verschiedene Phasen eingeteilt. Erfolgt nach kurzer Latenz ein starker Anstieg der Aktivität bis zu einem Maximalwert und sinkt dann rasch ab, wird diese als „On-“ oder „Einschalt-Reaktion“ bezeichnet. Die gesamte „On-Reaktion“ konnte eine Dauer von bis zu 20 ms haben. Als „Einschalt-Reaktion“ wurden neuronale Antworten gewertet, die nach spätestens 20 ms eine Reaktionsrate erreichten, die die Spontanrate um das Fünffache überstieg. Als Dauer der „On-Reaktion“ wurde die Zeit definiert, in der die Reaktionsrate mindestens 25% des Maximums erreichte.

Antwortraten, die nach Abklingen der Einschaltreaktion noch mindestens doppelt so hoch waren wie die Spontanrate, wurden als „tonische-“ oder „sustained-Reaktion“ definiert.

Als weitere Phase innerhalb eines PSTH kann es noch zu einem erneuten Anstieg der Reaktionsrate nach Ende der Stimulation kommen. Ein solcher Anstieg wird als „Off“- oder „Abschalt-Reaktion“ bezeichnet. Diese wurde nach denselben, prinzipiellen Kriterien wie die „On-Reaktion“ bewertet. Allerdings spielt sie für die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit keine Rolle und wird daher nicht separat betrachtet. Anhand der Ausprägung der Phasen des PSTH an der CF bei überschwelliger Stimulation wurden die Zellen in dieser Arbeit in drei verschiedene Typen eingeteilt: „On-Zellen“, bei denen nur die „On-Reaktion“ zu beobachten war, „On-Sustained-Zellen“, bei denen eine „tonische Reaktion“ auf die „On-Reaktion“ folgte und „Sustained-Zellen“, bei denen keine ausgeprägte „On-Reaktion“ vorhanden war, die Reaktionsrate jedoch entsprechend des festgesetzten Kriteriums gegenüber der Spontanrate erhöht war. Zellen des „On-Sustained“ und „Sustained“ Typs können des Weiteren eine Adaptation ihrer Reaktionsraten aufweisen, d.h., dass ihre Antworten mit zunehmender Stimulationsdauer sinken. Im ICC tritt beim „Sustained“ Typ auch der umgekehrte Fall auf, in dem die Reaktionsraten mit zunehmender

Stimulationsdauer steigen und wird dann als „Buildup“-Reaktion bezeichnet. Für die Betrachtungen in dieser Arbeit ist eine Unterscheidung dieser Typen jedoch nicht relevant und sie werden daher nicht gesondert benannt und betrachtet.

Durch unterschiedlich breite Auswertfenster konnten die Abstimmkurven der untersuchten Neurone zu verschiedenen Zeiten des im PSTH dargestellten Verlaufs betrachtet werden. Änderungen von Form und Verlauf der Abstimmungsbereiche der Neurone in unterschiedlichen Zeitfenstern im PSTH ließen dabei Schlüsse auf Art und Ursprung der zu dieser Zeit auftretenden Exzitation zu.

2.4.4 Punktdiagramm und neuronale Oszillationsintervalle

Neben der Darstellung des zeitlichen Antwortverhaltens von Neuronen im PSTH ist auch die Auftragung in einem Punktdiagramm („Rasterplot“) möglich (vgl. Abbildung 2.11). Dabei werden die detektierten Aktionspotenziale (vgl. Abschnitt 2.4.1) für jeden Messdurchgang gegen die Zeit aufgetragen.

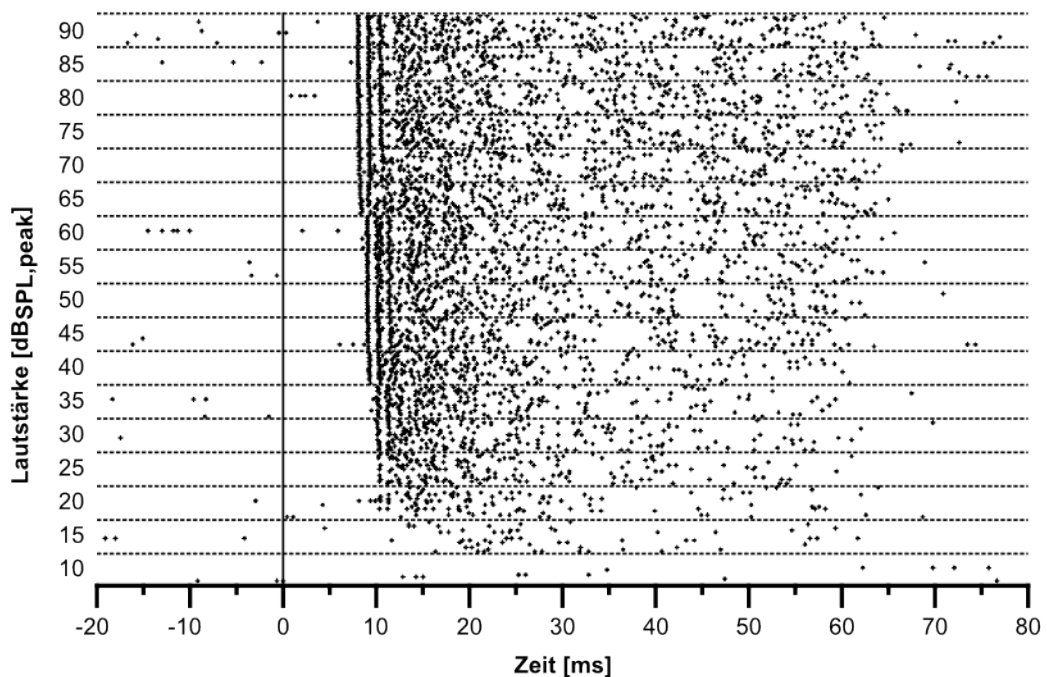


Abbildung 2.11 Punktdiagramm oder „Rasterplot“

In einem Punktdiagramm werden die Zeitpunkte, zu denen ein Aktionspotenzial innerhalb eines Messdurchgangs detektiert wurde, als Punkte gegen die Zeit aufgetragen. Im gezeigten Beispiel ist zusätzlich die Lautstärke auf der vertikalen Achse dargestellt. Der Stimulus wurde bei jeder Lautstärke 15 mal wiederholt. Gut zu erkennen sind die Oszillationen zu Beginn jeder Stimulusantwort: Es treten jeweils drei Aktionspotenziale mit festem Intervall zu Beginn der neuronalen Antwort auf. Diese Aktivität ist sehr synchron. Stimulus: Sinus, 1 kHz, 50 ms; ma03p158

Häufig traten zu Beginn der neuronalen Antwort auf reine Töne schnelle Abfolgen von 3 oder mehr Aktionspotenzialen mit regelmäßigen Intervallen auf (vgl. Abbildung 2.11). Diese

neuronalen Oszillationen waren stets mit dem Stimulusanfang, bzw. der ersten überschwelligen Stimulusphase synchronisiert, sodass sie in allen Messdurchgängen deutlich hervortraten. Um die Intervalle dieser Oszillationen zu analysieren, wurden Punktdiagramme in Brainware 32 erstellt und in das graphische Analyseprogramm ImageJ (Version 1.46r, National Institutes of Health, USA; weitere Informationen in Schneider et al., 2012) importiert (vgl. Abbildung 2.12 A).

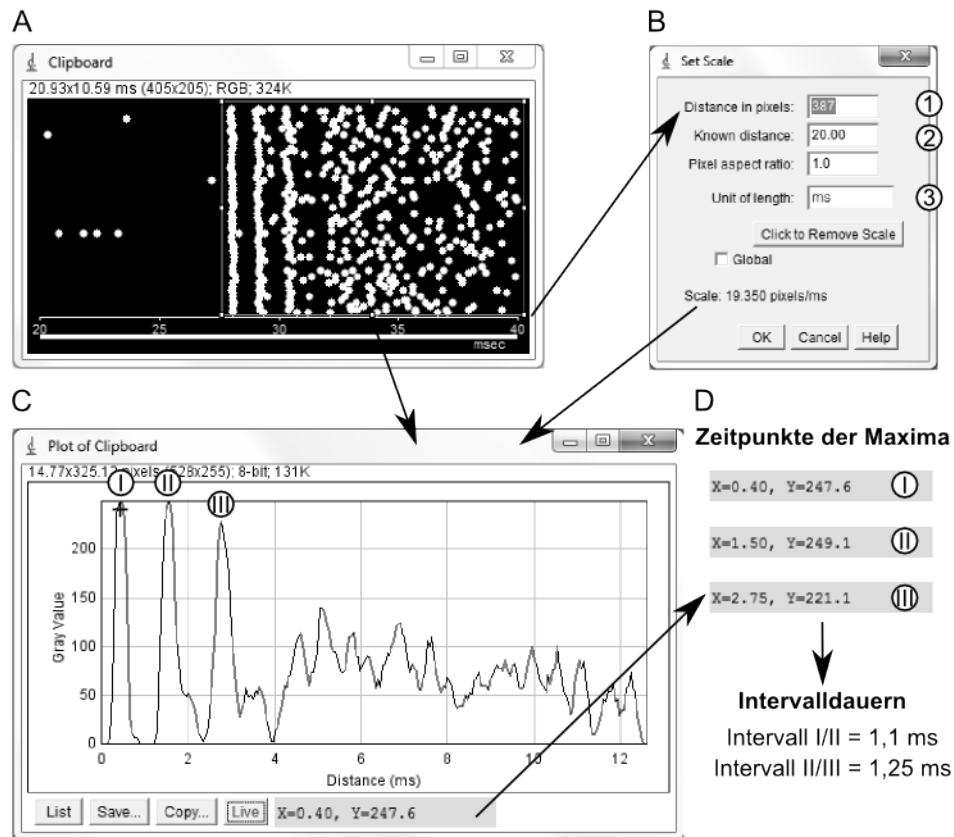


Abbildung 2.12 Analyse der Oszillationsintervalle anhand des Punktdiagramms

Das in Brainware 32 erstellte Punktdiagramm wurde zunächst in das Analyseprogramm ImageJ (Version 1.46r, National Institutes of Health, USA) eingelesen (A). Dabei wurden die Aktionspotenziale als weiße Punkte auf schwarzem Grund dargestellt. Die Kalibrierung der Zeitskala (B) erfolgte, indem die Länge der im Punktdiagramm dargestellten Zeitachse zunächst in Pixeln ausgemessen wurde (B 1). Diesem Wert wurde dann die Zeitdauer in ms zugewiesen (B 2 und B 3). Im Anschluss konnten anhand eines Profils der Grauwerte entlang der Zeitachse die Zeitpunkte der Maxima bestimmt werden (C I-III). Diese entsprachen den Aktivitätsmaxima in diesem Zeitfenster. Aus den Zeitpunkten der Maxima wurden dann die Intervalle bestimmt (D). Die Zeitauflösung lag dabei bei 0,05 ms.

Die Darstellung wurde so geändert, dass die Aktionspotenziale als weiße Punkte auf schwarzem Grund erschienen. Danach wurde in ImageJ eine Kalibrierung auf die Zeitskala vorgenommen, indem der Länge der Zeitachse (in Pixeln, px) die Zeitdauer (in ms) zugewiesen wurde (vgl. Abbildung 2.12 B). Danach wurde ein Bereich um die Oszillationen in der Punktdiagrammdarstellung ausgewählt und daraus ein Profil der Grauwerte entlang der Zeitachse erstellt (vgl. Abbildung 2.12 C). In dieser Darstellung, die etwa einem PSTH entspricht, bei dem die Antwortrate in Grauwerte übersetzt wurde, konnten die Zeitpunkte

der Grauwertmaxima im Bereich der Oszillationen bestimmt werden. Aus diesen Werten wurden entsprechend die Oszillationsintervalle ermittelt (Abbildung 2.12 D). Im Ergebnisteil wird nur das kürzere, erste Intervall ausgewertet.

2.4.5 Modulationstransferfunktion (MTF)

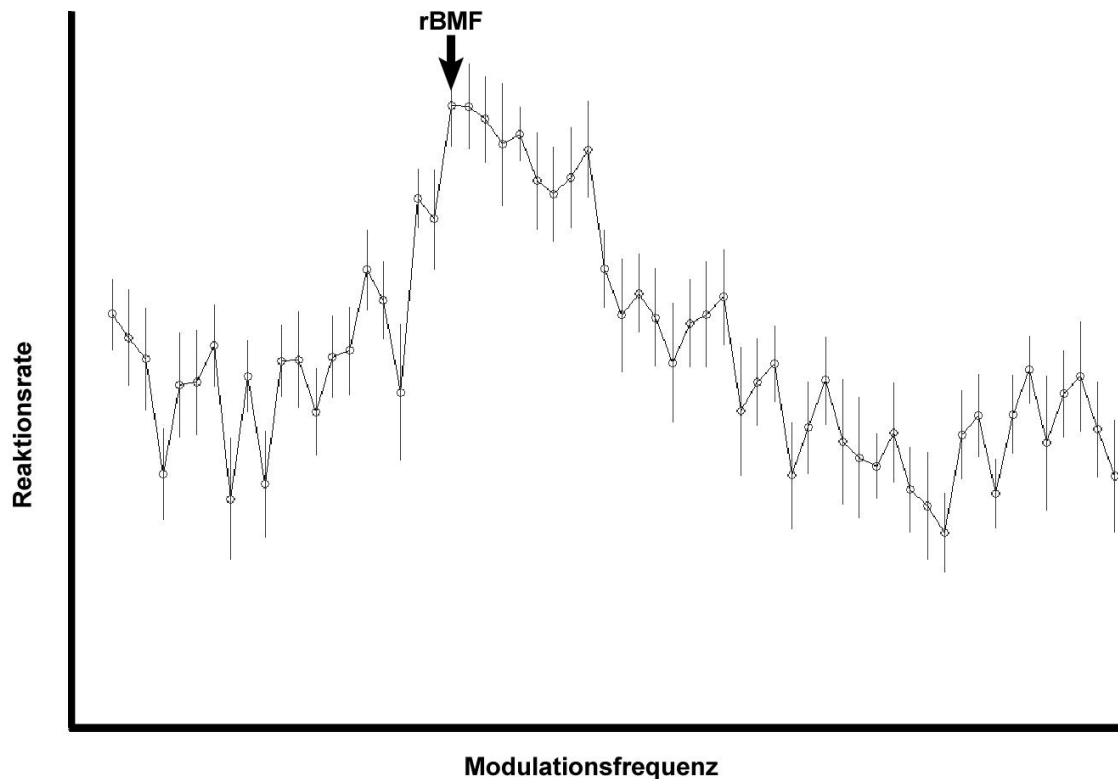


Abbildung 2.13 Modulationstransferfunktion der Rate (rMTF)

Schematisch dargestellt ist die rMTF eines Neurons des IC. Auf der Abszisse werden die verwendeten Modulationsfrequenzen logarithmisch aufgetragen. Die Messung erfolgt im Normalfall von 30 Hz bis zu einer Modulationsfrequenz, die der Hälfte der – als Trägerfrequenz gesetzten – CF entsprach. Oft wurde als erster Wert die CF alleine gemessen um einen Vergleichswert für die Reaktionsrate zu erhalten (hier nicht gezeigt). Auf der Ordinate wird die Reaktionsrate der jeweiligen untersuchten Einheit aufgetragen. Diese Abbildung zeigt eine sog. Bandpassabstimmung, bei der ein Bereich von Modulationsfrequenzen eine besonders starke neuronale Antwort erhält. Der höchste Wert wird als Beste Modulationsfrequenz der Rate oder rBMF bezeichnet.

Messungen, die bei Stimulation mit sinusförmig amplitudenmodulierten Signalen (SAMs, vgl. Abbildung 2.4) durchgeführt wurden, wurden mit Hilfe von sogenannten Modulationstransferfunktionen (MTFs) ausgewertet. In MTFs wird die Abhängigkeit der Reaktionsrate oder neuronalen Synchronisation von der Modulationsfrequenz bestimmt. Nachdem anhand des Abstimmbereichs die CF einer Zelle ermittelt worden war, wurde diese als Trägerfrequenz verwendet und mit verschiedenen Frequenzen moduliert (vgl. Abschnitt 2.3.3). In der Auftragung als MTF wurde dann ermittelt, bei welchen Modulationsfrequenzen das Neuron die höchste Feuerrate (rMTF) oder die beste Synchronisation (sMTF, vgl.

Abschnitt 2.4.6) erreichte. Anhand der rMTFs und sMTFs können Neurone in verschiedene „Filtertypen“ für periodische Signale eingeteilt werden.

In der vorliegenden Arbeit werden fünf Filtertypen unterschieden: „Bandpass“, „Tiefpass“, „Hochpass“, „komplex“ und „nicht abgestimmt“. Sofern bei Reintonstimulation eine „Sustained“ Antwort auftrat, wurde die Filtercharakteristik relativ zu dieser Rate beurteilt. Bei Zellen mit schwacher oder keiner „Sustained“ Antwort erfolgte die Beurteilung relativ zum Reaktionsmaximum.

In einer rMTF wurden solche Punkte als „zuverlässige Maxima“ definiert, zu deren Flanken die Antwortrate entweder um mehr als 25% unter die Rate für einen Reintonstimulus bei CF abfiel oder, bei Einheiten ohne „Sustained“-Antwort, um mehr als 50% gegenüber dem Maximalwert abfiel.

Mit Hilfe dieses Kriteriums erfolgte die Einteilung in die Filtertypen. Eine rMTF mit genau einem Maximum und einem beidseitigen Ratenabfall entsprechend der Kriterien wurde als „Bandpass“ definiert (vgl. Abbildung 2.13). Trat in der rMTF eine ‚Stufe‘ auf, die die Kriterien erfüllte, so wurde das entsprechende Neuron als „Tiefpass“ eingestuft, sofern die Raten für niedrige Modulationsfrequenzen über denen für hohe Modulationsfrequenzen lagen und entsprechend im umgekehrten Fall als „Hochpass“. Trat mehr als ein Maximum in einer rMTF auf, so wurde ihre Reaktion als „komplex“ eingestuft. Zellen, deren Reaktion kein Maximum aufwies, wurden als „nicht abgestimmt“ zusammengefasst. Einheiten, bei denen alle Frequenzen relativ zur Reaktion auf Reintonstimulation gleicher Lautstärke verstärkt beantwortet wurden („Allpass“), werden, sofern nicht anders vermerkt, in der vorliegenden Arbeit nicht von solchen unterschieden, bei denen die Reaktion relativ zur Reintonstimulation schwächer beantwortet wurden („Nopass“).

Überstieg die Reaktion in einem einzelnen Frequenzbereich die der benachbarten Bereiche um mehr als das Doppelte von deren Standardabweichung, wurde die Mittenfrequenz dieses Bereichs als *Bevorzugte-* oder *Beste Modulationsfrequenz* der Rate bezeichnet (rBMF). Anhand des Verlaufs der rMTF konnten Neurone verschiedener Filtertypen für periodische Signale unterschieden werden. Im Folgenden werden Neurone, die auf einen einzelnen Frequenzbereich am stärksten reagierten, als Bandpass-Neurone bezeichnet. Daneben traten häufig Neurone mit einer Tiefpass-Charakteristik auf. Bei diesen diente, ebenso wie bei Einheiten mit Hochpasscharakteristik, die obere, bzw. untere Grenzfrequenz zur Charakterisierung.

2.4.6 Neuronale Synchronisation

Neben der Reaktionsrate spielt auch die neuronale Synchronisation, d.h., die neuronale Phasenkopplung an ein Signal, eine wichtige Rolle. Stärke und Präzision der Synchronisation lassen sich deutlich anhand eines Punktdiagramms erkennen (vgl.

Abbildung 2.14). Ein quantitatives Maß für die Güte einer Phasenkopplung der Neurone bieten die Vektorlänge und die Vektorstärke. Zunächst wurden in MATLAB die Phasenwinkel der Aktionspotenziale für eine Modulationsfrequenz bestimmt, d.h., zu welchem Zeitpunkt innerhalb einer

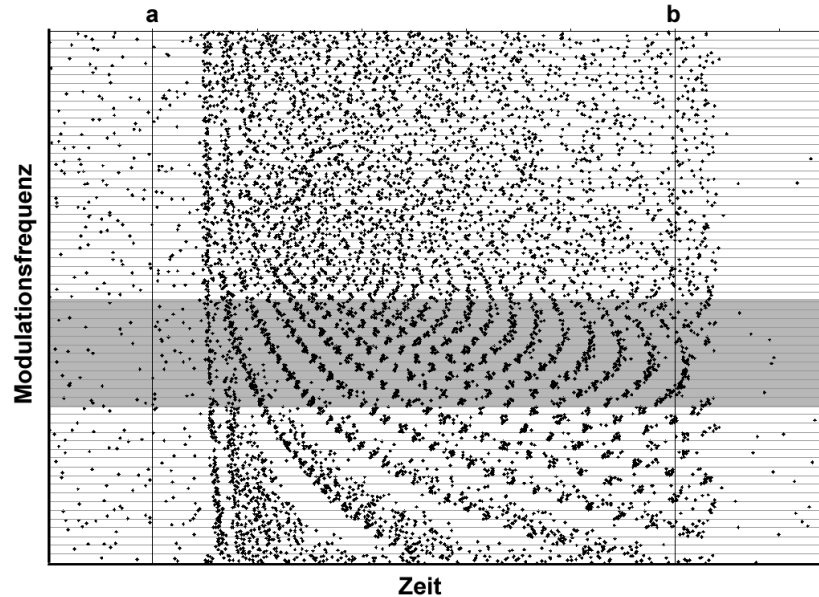


Abbildung 2.14 Schematisches Punktdiagramm neuronaler Reaktion

In der Abbildung ist schematisch das Punktdiagramm eine SAM Messung an einem Neuron des IC zu sehen. Die verwendeten Modulationsfrequenzen werden in diesem Diagrammtyp gegen die Zeit aufgetragen. Jeder einzelne Punkt steht für ein Aktionspotenzial. An jeder Modulationsfrequenz erfolgten 15 Messungen, die übereinander liegend in jeweils einer Zeile aufgetragen wurden. In der ersten Zeile von unten ist die Messung der unmodulierten CF zu erkennen. Stimulusbeginn ist bei Linie a, Stimulusende bei Linie b. In dem grau unterlegten Bereich ist eine über den gesamten Stimulationsverlauf gleichermaßen ausgeprägte Synchronisation der neuronalen Antwort mit der Modulation des Eingangssignals zu erkennen.

Modulationsphase APs auftraten. Aus dem mittleren Phasenwinkel bei einer Modulationsfrequenz wurden dann die jeweiligen durchschnittlichen Vektorwinkel bestimmt, und über alle Messungen zur Vektorlänge summiert:

$$VL = \sqrt{\left(\sum_{n=1}^N \cos(\alpha_n)\right)^2 + \left(\sum_{n=1}^N \sin(\alpha_n)\right)^2}$$

Dabei ist α_n der Phasenwinkel und N die Zahl der aufgetretenen Aktionspotenziale. Aus der Vektorlänge wurde anschließend die Vektorstärke bestimmt, indem der resultierende Wert noch einmal durch die Zahl der Aktionspotenziale N geteilt wurde:

$$VS = \frac{VL}{N}$$

Die Vektorstärke kann Werte in einem Bereich von ‚Null‘ bis ‚Eins‘ annehmen, wobei der Maximalwert ‚Eins‘ bedeutet, dass alle Aktionspotenziale in der gleichen Phasenlage auftreten. Je gleichmäßiger und damit „zufälliger“ die Aktionspotenziale über die Modulationsphase verteilt sind, desto weiter nähert sich der Wert ‚Null‘ an. Allerdings liefert die Vektorstärke nur dann eine verlässliche Aussage, wenn genügend Aktionspotenziale aufgetreten sind. Daher flossen in die Auswertung nur Messwerte ein, die in MATLAB durch einen Rayleigh-Test auf 1%-Niveau als signifikant bewertet wurden.

Mit Hilfe dieser Messdaten zur Vektorstärke der neuronalen Reaktion konnten Synchronisations-MTFs (sMTF) erstellt werden. Dabei wurde statt der Reaktionsrate die Vektorstärke gegen die verwendeten Modulationsfrequenzen aufgetragen. Auch hier ließen sich sowohl eine BMF der Synchronisation (sBMF) als auch verschiedene Synchronisationsfiltertypen, nach demselben Muster wie oben für rMTFs beschrieben, bestimmen. Als Kriterium zur Bestimmung der Filtercharakteristik diente der Abfall der Vektorstärke um mehr als 50% gegenüber dem Maximalwert, bzw. ein Abfall unter das Rayleigh-Kriterium.

2.4.7 Lautstärkedynamik

In der vorliegenden Arbeit wurde bei einigen Messungen auch die Lautstärke an der zuvor in Brainware 32[®] bestimmten rBMF variiert. In der Regel wurden dabei Lautstärken zwischen 0 und 90 dB_{SPL} in 5 dB-Schritten zufällig angeboten. Aus der neuronalen Reaktionsrate bei diesen Lautstärken konnte ein ‚dynamischer Bereich‘ bestimmt werden. Zum Vergleich wurde jeweils derselbe Bereich bei CF gemessen. Auch mit diesen Daten wurde eine Synchronisationsanalyse durchgeführt, um die Abhängigkeit der Synchronisation von der Stimulusintensität näher zu untersuchen.

Bei weiteren Messungen wurde zudem die Modulationstiefe bei rBMF zwischen 10 und 100% in Schritten von 10% variiert. Zum Teil wurden diese beiden Messarten auch kombiniert, sodass sich aus den Daten „Karten“ gewinnen ließen, die Aufschluss über die Raten- bzw Synchronisationsabhängigkeit von der Modulationstiefe und Lautstärke gaben.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeines

In 175 erfolgreich verlaufenen Messdurchgängen an 27 Versuchstieren wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit an 699 Messstellen jeweils der neuronale Abstimmungsbereich bestimmt, sowie jeweils mindestens eine weitere Messung mit SAM-Stimulation durchgeführt. Im Nachhinein konnten die Messungen von 33 der Messstellen je zwei Neuronen zugeordnet werden, sodass insgesamt die Daten von 732 Einheiten in diese Arbeit einfließen, bei 25 davon erfolgte die Ableitung unter Narkose (1 Tier).

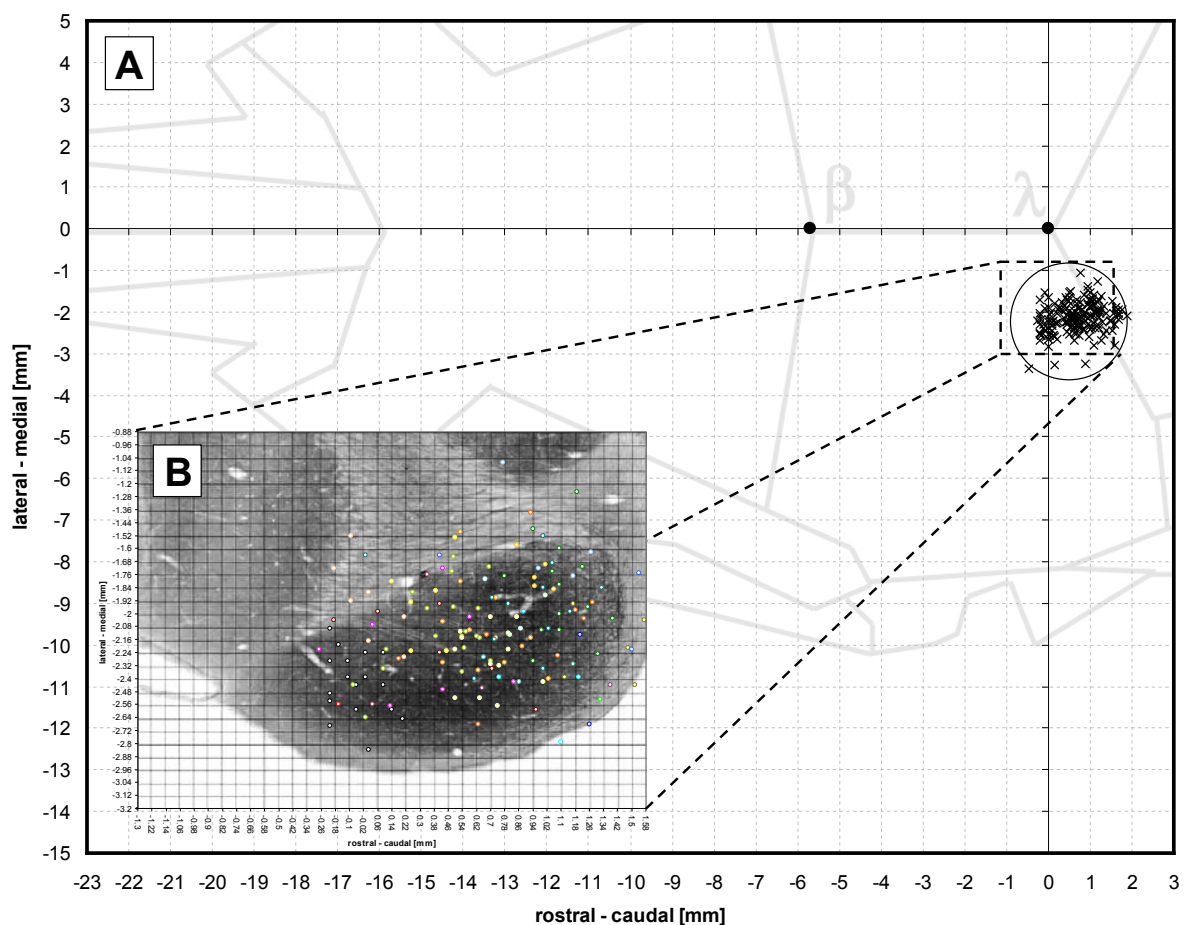


Abbildung 3.1 Verteilung der Messpunkte bezogen auf Lambda

In A) sind die Einstichstellen von 172 Messdurchgängen bei 27 Tieren über einer schematischen Darstellung eines Wüstenrennmausschädels abgebildet. Die jeweiligen Werte beziehen sich auf die rostro-caudale, bzw. medio-laterale Entfernung der Einstiche von der Knochennahtstelle Lambda im Achsenschnittpunkt. Teilabbildung B) projiziert die Messpunkte über eine Abbildung des IC einer Wüstenrennmaus (Abbildung des IC aus Cant & Benson, 2005). Die Messpunkte sind farblich den jeweiligen Versuchstieren zugeordnet. Anhand der Abbildung ist zu sehen, dass die durchgeführten Messungen sich über die gesamte horizontale Fläche des IC erstreckten. Die Abweichungen einzelner Punkte erklären sich aus bekannten Fehlerquellen (siehe Text).

Von den 175 Messdurchgängen lagen 172 bezogen auf den Knochennahtpunkt Lambda in einer Fläche von $5,4 \text{ mm}^2$ mit einer Ausdehnung zwischen 0,47 mm rostral und 1,89 mm caudal, sowie zwischen 1,07 mm und 3,36 mm lateral von Lambda (vgl. Abbildung 3.1 A;

drei weitere Messdurchgänge konnten aufgrund fehlender Maße nicht rekonstruiert werden). Projiziert man die Lage der jeweiligen Messdurchgänge auf einen maßstabsgetreuen Horizontalschnitt des Mittelhirns einer Wüstenrennmaus (aus Cant und Benson 2005), so liegt ein Großteil der Messpunkte über dem IC (vgl. Abbildung 3.1 B). In diese Werte fließen allerdings sowohl Messungenauigkeiten während der operativen Präparation der Versuchstiere, als auch bei der Vermessung der OP-Merkmale jedes Tieres in der Versuchskammer und bei der Bestimmung des jeweiligen Einstichpunktes zu Beginn eines Messdurchgangs ein. Eine gesonderte Betrachtung der jeweiligen Messdurchgänge für jedes Tier zeigt, dass der maximale Abstand in der Horizontalebene zwischen den einzelnen Messpunkten in rostro-caudaler Richtung 1,35 mm und in medio-lateraler Richtung 1,3 mm beträgt. Diese beiden Werte bewegen sich im Rahmen der maximalen Ausdehnung des IC (r-c 1,9 mm und m-l 1,36 mm).

3.2 Frequenzabstimmung

3.2.1 Tonotopie

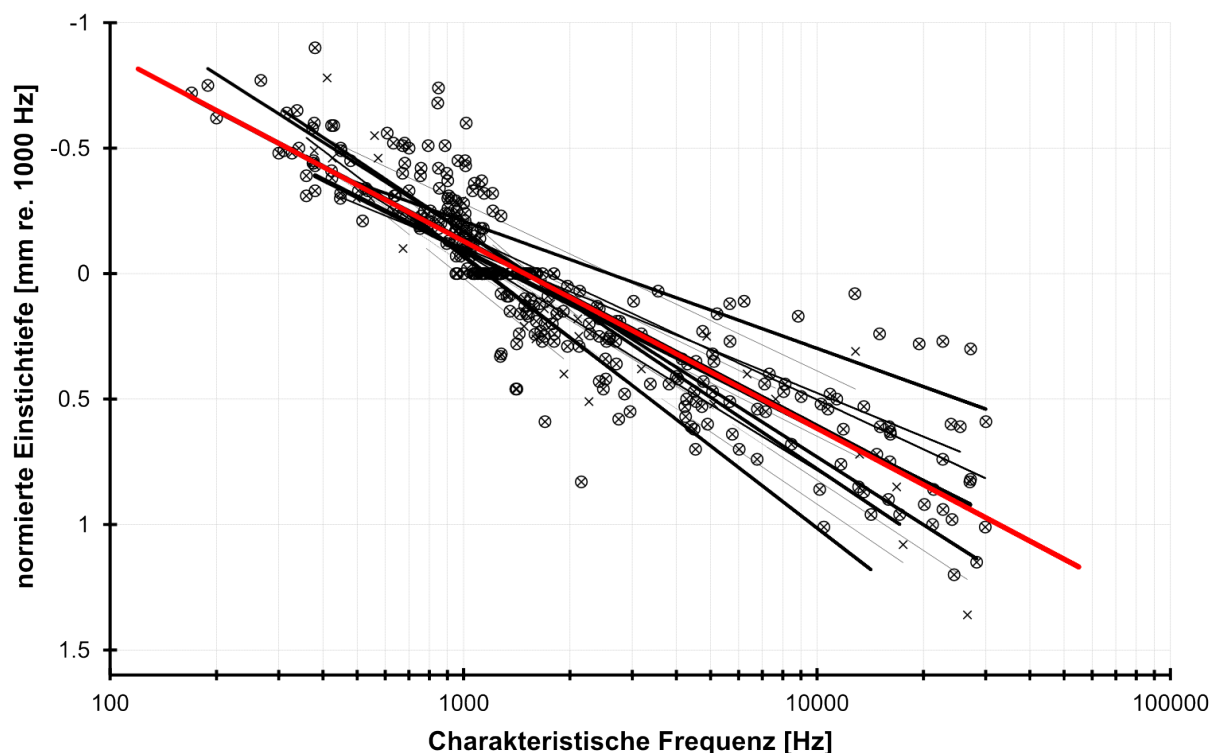


Abbildung 3.2 Abhängigkeit der CF von der Einstichtiefe

Das Diagramm zeigt eine Auftragung der ermittelten charakteristischen Frequenzen gegen die normierte Einstichtiefe. Der Nullpunkt der Einstichtiefe liegt bei der angenommenen Isofrequenzfläche zwischen 900 und 1800 Hz. Für jedes Versuchstier ist eine Trendlinie im Diagramm eingezeichnet. Die Dicke der Trendlinien steht für die Anzahl der Messreihen, die in sie eingeflossen sind (dünn gestrichelt: eine Messreihe; dünn: zwei Messreihen; mittel: drei und vier Messreihen; stark: fünf und sechs Messreihen; sehr stark: mehr als sechs Messreihen). In rot ist die gemeinsame Trendlinie für alle Daten von Tieren mit mehr als einem Messdurchgang eingezeichnet. Alle zugehörigen Datenpunkte sind mit Kreisen markiert. (n=363 in 20 Tieren)

Neben den stereotaktischen Daten liefert auch die Untersuchung des Zusammenhangs von Einstichtiefe und Frequenzabstimmung der abgeleiteten Einheiten einen Anhaltspunkt für die Messpositionen im IC. Ein Diagramm der Daten von 68 Messdurchgängen mit einer Gesamtzahl von 363 Einheiten an 20 Versuchstieren wurde erstellt (vgl. Abbildung 3.2). In das Diagramm flossen die Messergebnisse von allen Messdurchgängen mit mehr als zwei Messpunkten und mindestens einer bestimmten CF zwischen 950 und 1800 Hz ein. Auf diese Weise konnten die Einstichtiefen auf eine angenommene Isofrequenzfläche normiert werden. Aus einer nach Versuchstieren getrennten Betrachtung der Daten ergeben sich leichte Unterschiede. Allerdings zeigen die beiden Tiere mit den meisten Messdurchgängen im Diagramm (9 bzw. 12 Messreihen) einen exponentiellen Anstieg der CF mit zunehmender Einstichtiefe, der in Verlauf und Lage dem Trend aller Messpunkte entspricht.

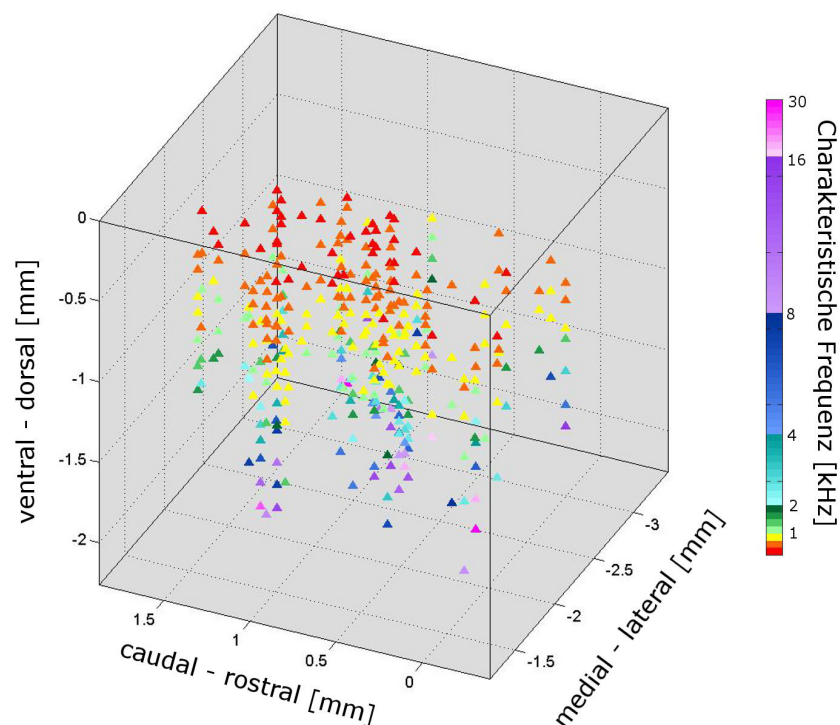


Abbildung 3.3 Dorso-ventrale Anstieg der CF

Die Einstichkanäle von 66 Messdurchgängen mit drei oder mehr Messpositionen pro Messdurchgang bei 20 Tieren sind hier räumlich dargestellt. In dorso-ventraler Richtung entspricht die Nullposition etwa der Cortex-Oberfläche, in medio-lateraler, sowie rostro-caudaler Richtung entspricht der Nullpunkt dem Referenzpunkt Lambda. Die gemessenen charakteristischen Frequenzen der 352 dargestellten Einheiten sind etwa in Oktaven zwischen 100 Hz und 30 kHz eingeteilt und farblich unterschieden. Deutlich zu erkennen ist ein systematischer Anstieg der CFs in dorso-ventraler Richtung.

Elektrophysiologische und stereotaktische Daten lassen sich in einer dreidimensionalen Frequenzkarte des IC zusammenfassen (vgl. Abbildung 3.3). Eine räumliche Auftragung der abgeleiteten Einheiten entlang von 66 Einstichkanälen in 20 Tieren zeigt ebenfalls einen systematischen Anstieg der ermittelten charakteristischen Frequenzen. Aus der dreidimensionalen Anordnung der Messpositionen relativ zum Knochennahtpunkt Lambda

und zur Cortex-Oberfläche ergibt sich das durchschnittliche Volumen des IC der untersuchten Wüstenrennmäuse. Eine Häufung von Messungen an der Oberfläche des IC wird in der Abbildung deutlich. Jedoch wurde im Laufe der Untersuchungen ein sehr breiter Bereich des IC sowohl räumlich als auch tonotop abgedeckt.

3.2.2 Abstimmbereiche

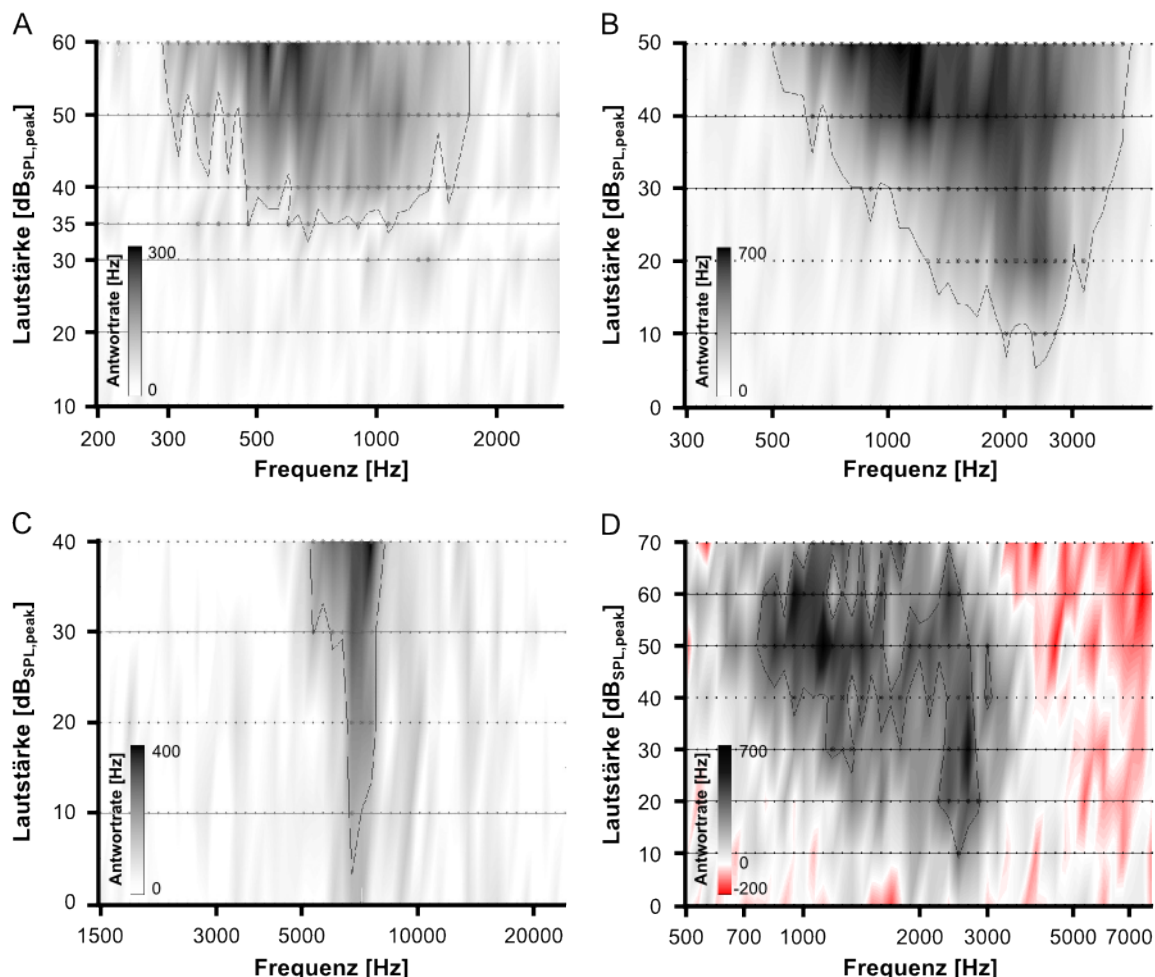


Abbildung 3.4 Exemplarischer Abstimmbereich der vier Haupttypen

Akustische Abstimmbereiche werden durch Auftragen der neuronalen Antworten auf reine Töne verschiedener Frequenzen (Abszisse) und Lautstärken (Ordinate) veranschaulicht. Der Grad der Schwärzung zeigt die Reaktionsrate der untersuchten Einheiten. Rote Bereiche stehen für neuronale Inhibition. Die zuvor definierte Schwelle der Reaktionsrate (vgl. Abbildung 2.9) ist durch eine schwarze Linie gekennzeichnet. Der Abstimmbereich des U-Typs (A) war „stumpf“ d.h., er läuft nicht mit einer Spitze auf die CF zu. Als CF solcher Einheiten wurde die BF bei Schwellpegel definiert. Die dargestellte Einheit hatte eine CF von 0,69 kHz und einen Schwellpegel von 33 dB_{SPL}. Die BF verschob sich zu niedrigen Frequenzen leicht. Die in B dargestellte Einheit des V-Typs war auf eine charakteristische Frequenz von 2,42 kHz abgestimmt. Die Schwelllautstärke war 5 dB_{SPL}. Mit steigendem Schalldruckpegel verbreiterte sich der Abstimmbereich gleichmäßig. Die Verbreiterung war häufig zur tieffrequenten Seite stärker ausgeprägt. Zum Teil verschob sich die Bestfrequenz (BF) zu niedrigeren Frequenzen. Der Abstimmbereich des I-Typs (C) war sehr schmal. Er lief spitz zur CF hin zu. Die dargestellte Einheit hatte eine CF von 6,77 kHz und einen Schwellpegel von 4 dB_{SPL}. Bei Einheiten dieses Typs entsprach die BF häufig der CF. Die in D dargestellte Einheit des Komplex-Typs war am Rand der Abstimmung stark inhibiert. Der Abstimmbereich war breit und die Reaktionsschwelle verlief unregelmäßig. Der Schwellpegel war 10 dB_{SPL} und es gab eine CF bei 2,5 kHz. Die BF verschiebt sich im höheren Lautstärkebereich zu niedrigeren Frequenzen mit Schwerpunkt bei etwa 1,2 kHz. Als Komplex-Typ wurden alle Einheiten gewertet, die keiner anderen Gruppe zugeordnet werden konnten.

Wie vorangehend beschrieben ist der zentrale Kern des IC tonotop geschichtet. Niedrige Frequenzen sind im dorsalen Bereich repräsentiert, hohe Frequenzen weiter ventral. Zur Untersuchung der neuronalen Abstimmung auf reine Töne wurde daher der jeweilige Antwortbereich aller untersuchten Einheiten bestimmt. Die Bestimmung des Antwortbereichs erfolgte jeweils in einem Zeitintervall zwischen Latenz und Ende der Onset-Reaktion. Die Frequenzabstimmung der Onset-Reaktion im IC resultiert hauptsächlich aus schnellen, exzitatorischen Eingängen der Cochlea. In diesem Zeitfenster haben Adaptation, Inhibition oder corticale Rückprojektionen kaum Einfluss auf die Antwort. Somit wird hierbei die auf der Cochleotopie basierende, tonotope Frequenzrepräsentation im IC am deutlichsten.

In der vorliegenden Arbeit war der gemessene Frequenz- und Lautstärkeumfang bei 439 Einheiten ausreichend, um die neuronale Abstimmung zuverlässig beurteilen zu können. Diese Einheiten werden aufgrund der Form ihrer Abstimmung in vier Typen unterteilt, die im Folgenden als V-, U- und I-Typ oder als komplexer Abstimmungsbereich bezeichnet und anhand von Beispielen charakterisiert werden.

Am häufigsten trat der V-Typ auf (52%). Der Antwortbereich solcher Einheiten ist deutlich V-förmig und scharf auf eine CF abgestimmt (vgl. Abbildung 3.4 B). Dabei wurde als CF diejenige Frequenz definiert, bei der für die niedrigsten Signallautstärken eine Reaktion auftrat. Oft konnte eine stärker ausgeprägte Verbreiterung des Antwortbereichs zu Frequenzen unterhalb von der CF beobachtet werden. Auch die Bestfrequenz (BF), also die Frequenz, bei der die höchste Reaktionsrate für einen Lautstärkepegel erreicht wurde, verschob sich bei diesen Einheiten zum Teil zu niedrigeren Frequenzen.

Eine weitere Gruppe bildeten die Einheiten mit einem Antwortbereich des U-Typs (30%). Solche Antwortbereiche zeichneten sich durch eine bereits bei CF breite Abstimmung und eine nur mäßige Verbreiterung des Antwortbereichs mit zunehmender Lautstärke aus (vgl. Abbildung 3.4 A). Auch fehlte hier meist eine deutliche Spitze des Antwortbereichs, sodass die CF als BF am Schwellpegel der Einheit definiert wurde. Trotz der geringen Verbreiterung des Abstimmungsbereichs für hohe Lautstärken konnte auch bei diesen Einheiten zum Teil eine BF-Verschiebung zu niedrigeren Frequenzen im hohen Lautstärkebereich beobachtet werden.

Eine kleine Gruppe von Einheiten (5%) zeigte eine I-förmige Abstimmung (vgl. Abbildung 3.4 C). Zum I-Typ wurden diejenigen Einheiten gezählt, die sehr schmal und deutlich auf eine CF abgestimmt waren. Auch bei diesen Einheiten konnte für große Pegel eine Erweiterung des Abstimmungsbereichs zu niedrigeren Lautstärken beobachtet werden. Eine Verschiebung der BF trat dabei allerdings nicht auf.

Die übrigen Einheiten (13%) wiesen eine komplexe Form der Abstimmung auf (vgl. Abbildung 3.4 D). In diese Klasse fallen Einheiten mit unterschiedlichsten Formen der

Abstimmung. Auf Grund von unregelmäßigen Abstimmungsformen mit mehreren Spitzen und BF's in unterschiedlichen Frequenz- und Abstimmungsbereichen konnte eine CF nicht immer mit Sicherheit bestimmt werden. Außerdem zeigten einige Einheiten dieses Typs eine übergangslosen, starken Verbreiterung der Abstimmung 20 bis 30 dB oberhalb von der CF. Zusätzlich auftretende stark inhibierte, für das gewählte zeitliche Fenster untypische, Bereiche deuten auf eine Formung durch komplexe neuronale Interaktionen hin.

Die Ergebnisse zeigen hauptsächlich klar definierte Abstimmungsbereiche mit einer mehr oder weniger ausgeprägten Verbreiterung zu höheren Lautstärkepegeln vom V-, U- und I-Typ vor (insgesamt 87% der Einheiten, vgl. Abbildung 3.5). Komplexere Abstimmungsmuster bilden mit nur 13% die Ausnahme.

Die definierten Abstimmungsbereiche wurden zudem nach der Abstimmgüte 10 dB und 30 dB beurteilt. Dazu wurde der dimensionslose Q-Wert verwendet (vgl. Seite 43). Die Auftragung des Q_{10} - gegen den Q_{30} -Wert (vgl. Abbildung 3.6 A) spiegelt die nach visuellen Kriterien vorgenommene Einteilung der Abstimmungsbereiche wider. Die Abstimmungsbereiche der Typen V und U überlagern sich bei niedrigen Q-Werten zum Teil. Der Übergang zwischen den einzelnen Typen ist fließend und es gibt keine eindeutige Gruppierung der Bereiche. Dennoch zeigt sich, dass die Einteilung der Abstimmungsformen auch einer Gruppierung nach Q-Wertverhältnissen entspricht.

Abstimmungsbereiche mit einem Abstimmgüte-Verhältnis unter 1,9 (Mittel 1,6) und Q_{10} -Werten kleiner als 2,8 (Mittel 1,3) sowie Q_{30} -Werten nicht größer als 2,1 (Mittel 0,9) konnten zum stumpfen U-Typ gerechnet werden.

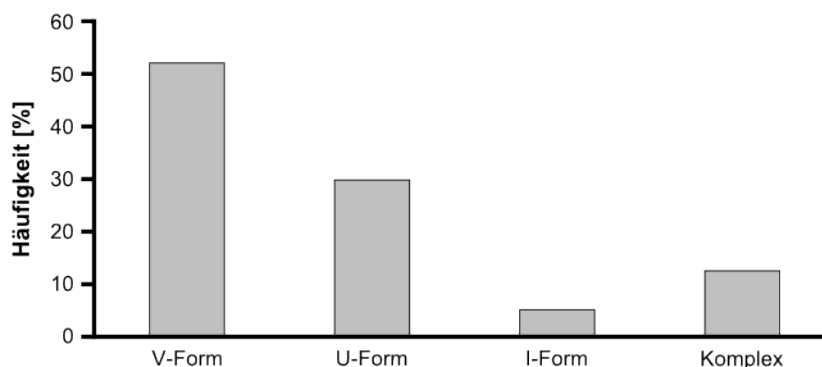


Abbildung 3.5 Verteilung der Abstimmungstypen

Der V-Typ der Abstimmung tritt bei 52% der untersuchten Einheiten auf. Am zweit häufigsten ist der U-Typ (30%) zu finden. Den seltensten Abstimmungstyp stellt in dieser Untersuchung der I-Typ mit einem Anteil von nur 5% der Einheiten dar. Diese Typen der Abstimmung können als aus einander hervorgehende, klar definierte Formen verstanden werden und machen mit insgesamt 87% aller untersuchten Einheiten den größten Anteil aus. Dagegen stellen die mit 13% auftretenden komplex abgestimmten Einheiten eine heterogene Gruppe dar, die keine sichtbaren Gemeinsamkeiten mit den übrigen Typen aufweist. (n=275)

Zum V-Typ gehörten alle Einheiten mit einem Abstimmstärke-Verhältnis zwischen 1,9 und 4,7 (Mittel 2,8) sowie Q_{10} -Werten bis 8,0 (Mittel 2,2) und Q_{30} -Werten bis 2,2 (Mittel 0,8). Einheiten des I-Typs hatten Q_{10} -Werte zwischen 3,7 und 13,7 (Mittel 8,3) sowie Q_{30} -Werte

größer als 2,4 (Mittel 3,26) bei Verhältnissen zwischen 1,6 und 4,3 (Mittel 2,6). Die restlichen Einheiten wurden dem Komplex-Typ zugeordnet und hatten Abstimmsschärfe-Verhältnisse über 4,8 (Mittel 7,3) bei Q_{30} -Werten von weniger als 1,3 (Mittel 0,6). Diese Befunde sind in Abbildung 3.6 C zusammengefasst.

Eine Frequenzabhängigkeit zeigten nur der I-Typ und die komplexen Abstimmungen. Einheiten des I-Typs wurden ausschließlich für CFs über 6,7 kHz gefunden und komplexe Abstimmungen kamen vorwiegend unterhalb von 2 kHz vor (in 28 von 36 Fällen).

Unabhängig von der Form der Abstimmkurve kann man häufig eine Zunahme der Abstimmgüte bei steigender CF beobachten. Allerdings wird dies vor allem für große Lautstärkepegel deutlich.

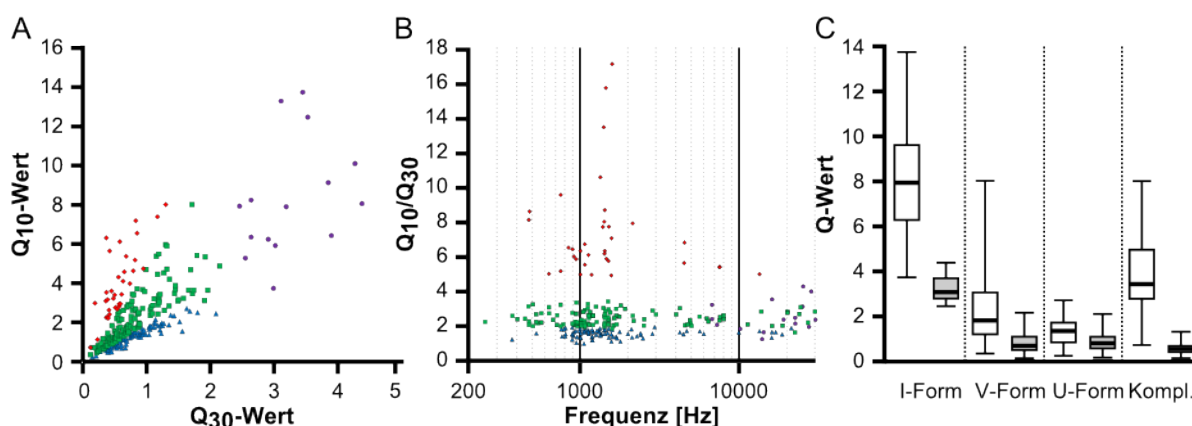


Abbildung 3.6 Q-Wertunterschiede zwischen den Haupt-Abstimmungstypen

Die Abstimmungstypen lassen sich anhand ihrer Q-Werte unterscheiden (A). Abstimmungen des U-Typs sind durch blaue Dreiecke, die des V-Typs durch grüne Quadrate und die des I-Typs durch violette Kreise gekennzeichnet. Rote Rauten stehen für komplexe Abstimmungen. Die jeweiligen Abstimmungstypen bilden Gruppen, wobei es aber für niedrige Abstimmsschärfen ($Q_{10} < 2$ und $Q_{30} < 1$) zu einer teilweisen Vermischung des U- und V-Typs kommt.

Alle Abstimmungstypen kommen fast im gesamten untersuchten Frequenzbereich vor (B). Lediglich der I-Typ tritt erst bei Einheiten mit CFs oberhalb von 6 kHz auf. Unterschiede zwischen den Abstimmungstypen werden sowohl im Verhältnis der Q_{10} - (weiß) und Q_{30} -Werte (grau) zueinander als auch in der Höhe der Q-Werte selbst deutlich (C). (n=275)

Ein Beispiel von sieben Ableitungen eines Messdurchgangs in unterschiedlichen Einstichtiefen und damit bei unterschiedlichen CFs ist in Abbildung 3.7 gezeigt. Fünf der sieben Ableitungen liefen in einer deutlichen Spitze auf die jeweilige CF zu. Die deutlichsten Unterschiede traten mehr als 10 dB oberhalb der Schwelle auf. Während die Einheiten mit CFs oberhalb von 6,5 kHz noch über 20 dB oder mehr über der Schwelle sehr schmal blieben, verbreiterten sich die Abstimmungen von Einheiten mit CFs unter 6,5 kHz kontinuierlich V-förmig. Diese Tendenz entspricht dem Befund, dass Einheiten des I-Typs nur bei CFs über 6 kHz auftraten. Die Abstimmung im gezeigten Beispiel ändert sich auf eine Weise, die für einen fließenden Übergang zwischen U-Typ, V-Typ und I-Typ spricht.

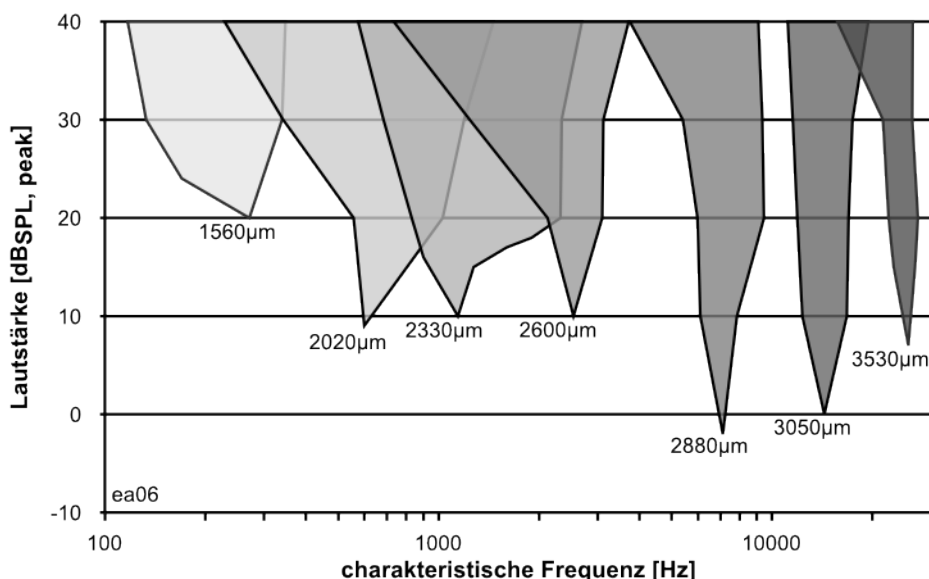


Abbildung 3.7 Zunahme der Abstimmgüte mit steigender CF

Im Diagramm dargestellt ist die Verschärfung der Abstimmung bei steigender CF am Beispiel von sieben Einheiten, von denen während eines Messdurchgangs abgeleitet wurde (ea06). Die Einheiten hatten CFs von 271 Hz, 600 Hz, 1138 Hz, 2537 Hz, 7011 Hz, 13989 Hz und 25583 Hz. Bei fünf der sieben Einheiten war eine deutliche, schmale Spitze des Abstimmungsbereichs bis etwa 10 dB über der Schwelle der jeweiligen Einheit zu erkennen. Typisch ist die Verschärfung der Abstimmung bei hohen Frequenzen. Während die Spitzen der Abstimmung bei höheren CFs bis etwa 10 dB über Schwelle denen bei niedriger CF entsprachen, waren die Abstimmungen bei größerem Pegel im hochfrequenten Bereich deutlich schmäler. Unter den Abstimmungsbereichen ist die jeweilige Einstichtiefe in μm relativ zur Cortex-Oberfläche vermerkt.

Anhand der Abstimmungsbereiche wurden in der vorliegenden Arbeit CFs zwischen 160 Hz und 31 kHz bei 608 Einheiten bestimmt (vgl. Abbildung 3.8). Für Einheiten bei denen aufgrund des gewählten Frequenz- und Lautstärkebereichs keine CF wie oben beschrieben bestimmt werden konnte, wurde z.T. anhand des vorhandenen Antwortmusters eine CF abgeschätzt. Damit konnte bei mehr als 80% der Einheiten eine CF bestimmt werden.

3.2.3 Charakteristische Frequenz (CF)

Das Histogramm der CF-Verteilung mit 9 Werten pro Oktave zeigt eine deutliche Überrepräsentation von Frequenzen zwischen 960 und 1920 Hz. In den durchgeführten Messungen wurden Einheiten mit einer Abstimmung innerhalb dieses Frequenzbereichs häufig als erste innerhalb einer Messreihe gefunden und abgeleitet. In Abbildung 3.9 wird deutlich, dass die Häufung in diesem Frequenzbereich mit einer Häufung von Messungen bei Einstichtiefen zwischen 1,8 und 2,8 mm zusammenfallen. Neben diesem überrepräsentierten Frequenzbereich fallen im Histogramm 10 Schwerpunkte mit vermehrt auftretenden Werten auf (vgl. Abbildung 3.8). Die Werteverteilung um die ermittelten Schwerpunkte erscheint regelmäßig. Dies spricht möglicherweise für eine Feinstruktur innerhalb der Frequenzanordnung des IC.

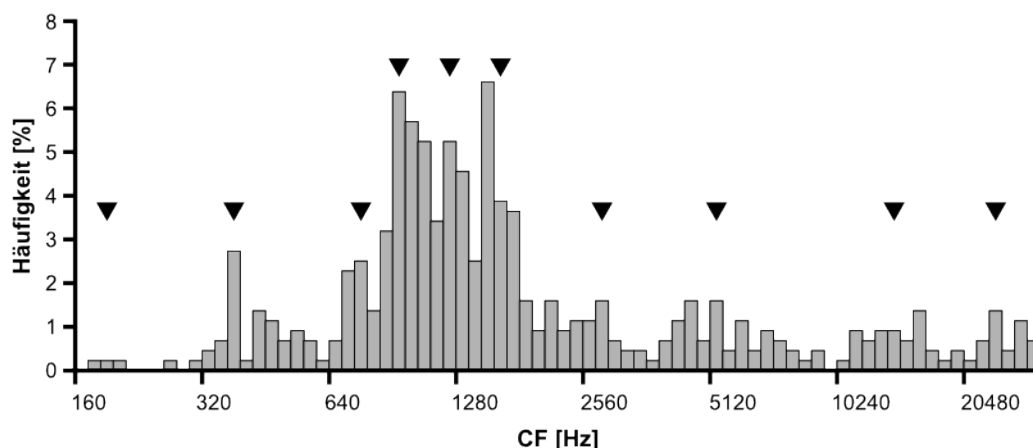


Abbildung 3.8 Verteilung der ermittelten charakteristischen Frequenzen (CF)

In der Darstellung der relativen Häufigkeiten der CFs zwischen 160 und 30720 Hz (7,5 Oktaven, mit 10 Werten pro Oktave) ist eine Häufung von Werten zwischen 960 und 1920 Hz deutlich zu erkennen. In diesem Bereich lagen etwa 48% aller gemessenen CFs. Daneben lassen sich 10 Schwerpunkte in den ermittelten CFs erkennen (Pfeile). Im Mittel gibt es also einen solchen Schwerpunkt pro $\frac{1}{4}$ Oktave (Tatsächliche mittlere Abstände der Werte: $0,77 \pm 0,42$). Im überrepräsentierten Bereich zwischen 640 Hz und 2000 Hz sind die Abstände zwischen den Schwerpunkten allerdings kleiner. (n=608)

Allerdings kann diese Auffälligkeit der CF-Werte nicht mit den räumlichen Auftragungen in Abbildung 3.2, Abbildung 3.3 und Abbildung 3.9 korreliert werden.

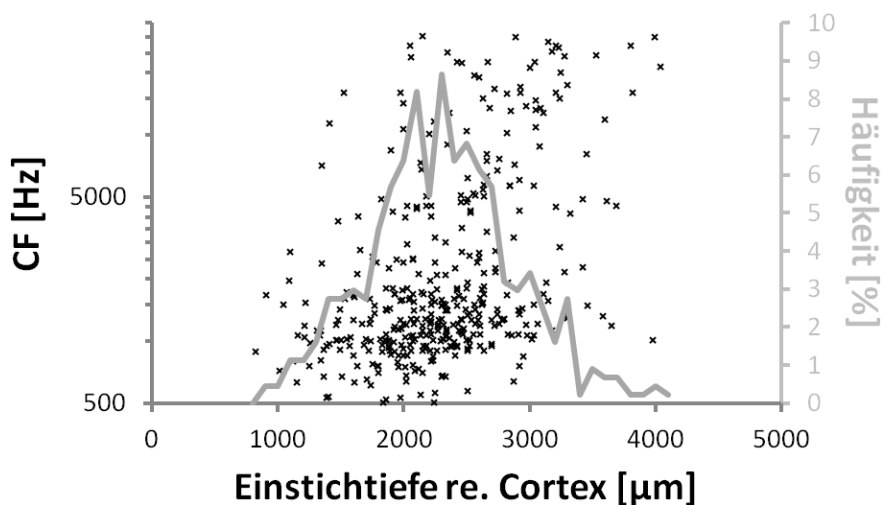


Abbildung 3.9 Die CF-Überrepräsentation und häufige Messtiefen

Die Häufung von Einheiten mit einer CF zwischen 960 und 1920 Hz (Kreuze, linke Ordinate) fällt mit einer Häufung von Messungen bei Einstichtiefen zwischen 1800 und 2800 μm zusammen (graue Linie, rechte Ordinate). Aufgetragen sind hier die 352 Einheiten, die auch in Abbildung 3.3 eingegangen sind, da für diese Einheiten der relative Abstand zueinander am eindeutigsten definiert ist. (n=352)

Neben der Abstimmgüte und der CF wird der Abstimmungsbereich neuronaler Einheiten auch noch durch seine Empfindlichkeit definiert. Hierzu wurden die Schwelllautstärken der untersuchten Einheiten bestimmt. Die ermittelten Schwelllautstärken für die untersuchten Zellen lagen zwischen $-10 \text{ dB}_{\text{SPL}}$ und $39 \text{ dB}_{\text{SPL}}$ (vgl. Abbildung 3.10). Einheiten mit CFs über 7 kHz hatten die niedrigsten Schwellen. Der tiefste Wert wurde mit $-10 \text{ dB}_{\text{SPL}}$ bei einer CF

von etwa 22,5 kHz gemessen. Am häufigsten wurden Schwellen zwischen 5 und 15 dB_{SPL} gemessen.

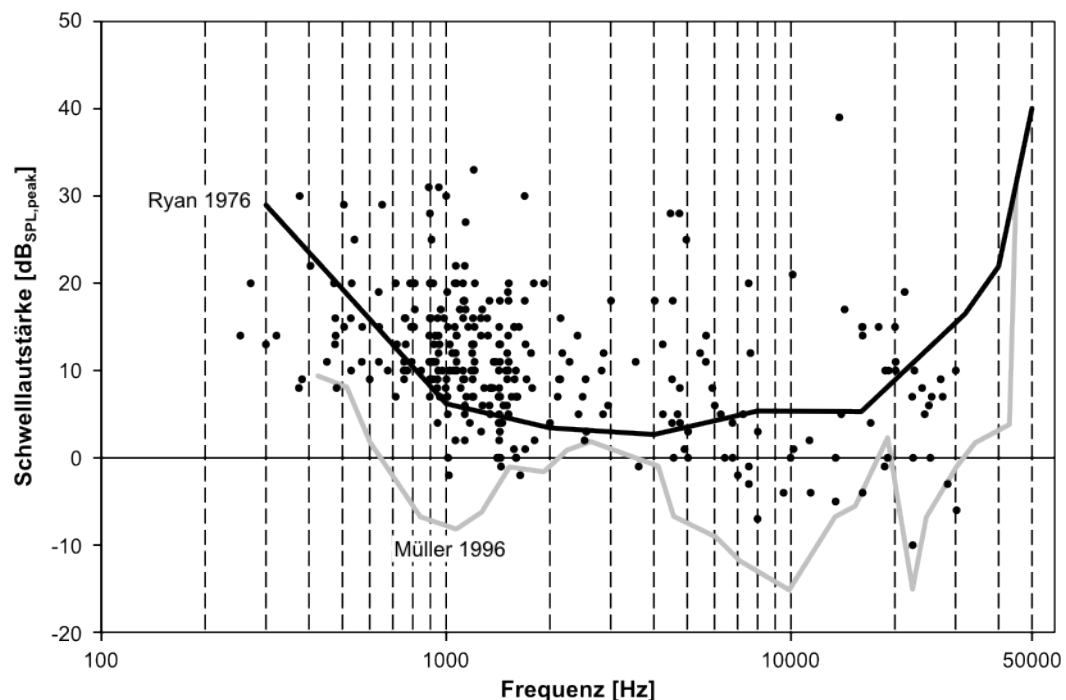


Abbildung 3.10 Verhältnis von Schwellenpegel zu CF

Im Diagramm sind die Schwellenpegel der untersuchten Einheiten gegen ihre jeweilige CF aufgetragen. Die untere Grenze der ermittelten Schwellenpegel ist bei Frequenzen oberhalb von 7 kHz am niedrigsten. Auch die Obergrenzen sind mit einer Ausnahme in diesem Bereich niedriger als bei CFs im unteren Frequenzbereich. Im Diagramm ist eine deutliche Häufung von gemessenen CFs zwischen 1 und 2 kHz zu sehen. Die schwarze Linie entspricht der Verhaltenshörkurve adulter Wüstenrennmäuse nach Ryan 1976 und die graue Linie entspricht den niedrigsten elektrophysiologisch bestimmten Schwellenpegeln von Fasern des auditorischen Nervs nach Müller 1996. (n=352)

Die niedrigsten gemessenen Werte liegen im gleichen Lautstärkebereich wie die von Müller (1996, Fig. 2) für den auditorischen Nerv bei adulten Wüstenrennmäusen bestimmten. Die größte Empfindlichkeit hatten die Einheiten, die auf CFs zwischen 1 und 2 kHz oder über 10 kHz abgestimmt waren. Wie auch im Hörnerv sind im IC die Schwellenpegel zwischen 2 und 3 kHz verhältnismäßig hoch. Sie liegen zwischen 8 und 15 dB über den Schwellen der empfindlichsten Bereiche. Allerdings sind die in der vorliegenden Arbeit im IC bestimmten Schwellenpegel meist zwischen 5 und 10 dB unempfindlicher als die von Müller für den Hörnerv bestimmten. Die neuronalen Antwortschwellen im IC liegen dennoch deutlich (bis zu ~25 dB) unter den von Ryan (1976) bestimmten Verhaltenshörschwellen.

3.3 Zeitliche Verarbeitungsmuster

3.3.1 Latenz

Neben der Frequenzverarbeitung, die im Wesentlichen auf einer ortstreuen Verknüpfung zwischen cortischem Organ, Hörnervfasern und Neuronen der aufsteigenden Hörbahn

basiert, spielen zeitliche Verarbeitungsmuster eine große Rolle für die neuronale Verarbeitung. Von der Verarbeitung durch die Stationen der Hörbahn weitgehend unbeeinflusst ist die Latenz. Mit dem Begriff Latenz wird in der vorliegenden Arbeit – falls nicht weiter spezifiziert – die zeitliche Differenz zwischen Stimulusbeginn und neuronaler Antwort im IC bezeichnet. Sie setzt sich zusammen aus der Laufzeitdifferenz des Schalls zwischen der Schallquelle und dem Innenohr, der Laufzeit der Wanderwelle im Innenohr und der neuronalen Laufzeit zwischen Innenohr und den Neuronen des IC.

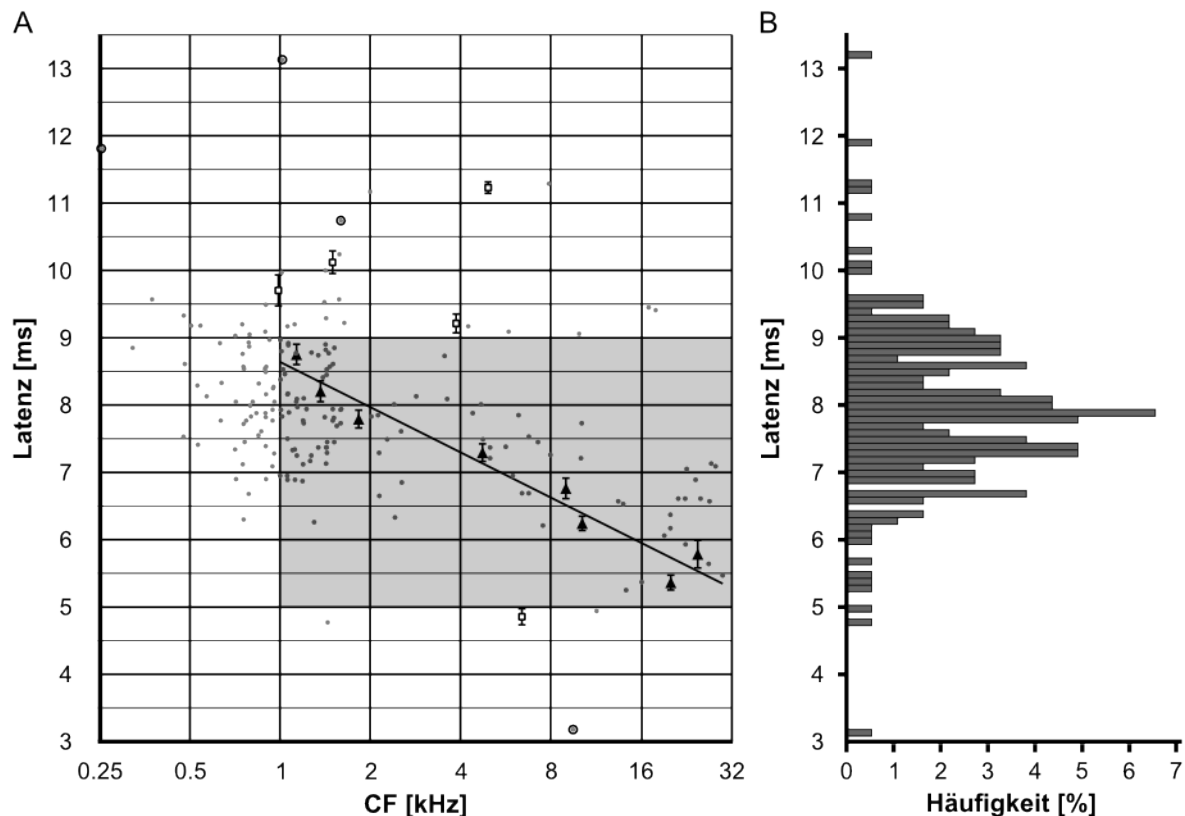


Abbildung 3.11 Latenzverteilung

Die ermittelten Latenzen verteilen sich über alle Frequenzen, wobei tendenziell kurze Latenzen bei hohen CFs und lange Latenzen bei niedrigen CFs gefunden wurden (A, Trendlinie). Dreieckige Symbole zeigen jeweils die mittlere CF und mittlere Latenz in 0,5 ms Fenstern für alle Latenzen. Die Fehlerbalken geben die Standardabweichung innerhalb eines Latenzschritts an. Eine negative Korrelation zwischen mittlerer CF und Latenz ist nur für Latenzen zwischen 9 und 5 ms zu erkennen (grau hinterlegter Bereich), nicht aber für höhere oder niedrigere Frequenzen (offene Quadrate). Bei einzelnen Ableitungen innerhalb der 0,5 ms Fenster weichen die Latenzen ebenfalls von der allgemeinen Tendenz ab (Ringe). Alle Einzelmessungen sind als graue Punkte dargestellt. Die Latenzen der untersuchten Einheiten lagen zu 92,3% zwischen 6 und 10 ms (B). Nur vereinzelte Einheiten hatten Latenzen über 20 ms. Eine CF konnte für diese Einheiten nicht bestimmt werden und sie werden daher nicht gezeigt. Der Hauptanteil der ermittelten Werte verteilt sich um 7,9 ms (45,9% unterhalb und 47,5% oberhalb). Einige im Histogramm ersichtliche Häufungen konnten nicht eindeutig bestimmten Frequenzbereichen zugeordnet werden. Die entsprechenden Werte liegen aber im Bereich der mittleren Latenzen im grau hinterlegten Bereich in A. (n=183)

Für 183 Einheiten wurden die Latenzen bei ~CF für Lautstärken über 80 dB_{SPL} bestimmt, um den kürzest möglichen Wert ermitteln zu können. Die gemessenen Latenzen dieser Einheiten lagen zwischen 4,0 und 13,2 ms (vgl. Abbildung 3.11). Davon waren 92,3%

zwischen 6 und 10 ms verteilt. Das Maximum der Verteilung liegt bei 7,9 ms. Von den gemessenen Werten liegen 45,9% unterhalb und 47,5% oberhalb dieses Wertes.

Einige Werte traten gehäuft auf (Abbildung 3.11 B). Dieses vermehrte Auftreten konnte allerdings nicht bestimmten Frequenzbereichen zugeordnet werden (Abbildung 3.11 A). Tendenziell war zu erkennen, dass kurze Latenzen vor allem für hohe CFs auftraten, während die Latenzen bei niedrigen CFs länger wurden. Besonders fiel dies in der Einzelauftragung unter 700 Hz und über 10 kHz auf (Abbildung 3.11 A, graue Punkte).

In einigen wenigen Fällen wurden Latenzen von mehr als 20 ms gemessen (nicht dargestellt). Für Einheiten mit langen Latenzen konnte keine eindeutige CF bestimmt werden, die höchsten Antwortraten dieser Einheiten lagen aber unter 1 kHz.

Basierend auf Literaturwerten wurde in der vorliegenden Arbeit zwischen Schallquelle und Hörnerv – frequenzabhängig – eine Latenz zwischen 0,76 bis 3,76 ms angenommen. Diese setzte sich zusammen aus einer Verzögerung durch 25 cm Distanz zwischen Lautsprecher und äußerem Gehörgang des Versuchstiers (~ 0,73 ms), sowie der Verzögerung durch die Schalltransmission im Mittelohr (Literaturwert Gerbil: 25-30 μ s; La Rochefoucauld, Kachroo, & Olson, 2010) und einer frequenzabhängigen Verzögerung durch die Wanderwelle (~2 - 3 ms bei 0,6 kHz und 0 ms bei 30 kHz; Daten Chinchilla und Meerschweinchen, Ruggero & Temchin, 2007).

Aus den gewonnenen Daten und den vorgenannten Literaturwerten ergeben sich als kürzest mögliche neuronale Verzögerungen zwischen Hörnerv und IC ~4 ms für hohe Frequenzen und ~8 ms für niedrige Frequenzen. Meist liegen die realen Werte allerdings deutlich über diesen theoretisch möglichen Werten.

Mittelt man die Latenzwerte und die zugehörigen CFs in Schritten von 0,5 ms, ergibt sich tendenziell ein logarithmischer Abfall der Latenz von ~8,5 ms auf ~5,2 ms zwischen 1 und 32 kHz (vgl. Abbildung 3.11; x-Werte entsprechen der mittleren CF jedes 0,5 ms Fensters). Bei Mittelung der Latenzen in Oktavschritten zeigt sich eine ähnliche Tendenz, allerdings mit einem flacheren Verlauf zwischen ~8,2 ms und ~6,2 ms im selben Frequenzbereich (nicht gezeigt). Die Tendenz zu sinkenden Latenzen bei steigenden CFs geht also stabil aus den Daten hervor. Eine genaue zeitliche Differenz über den untersuchten Frequenzbereich lässt sich aber aufgrund der Streuung der Werte sowohl für die CF als auch für die Latenz nicht bestimmen. Für die 5 Oktaven zwischen 1 kHz und 32 kHz kann aber ein Unterschied von 2-3 ms angenommen werden.

3.3.2 Peri-Stimulus-Zeit-Histogramme (PSTHs)

Die zeitliche Verarbeitung von reinen Tönen kann anhand der Form der Peri-Stimulus-Zeit-Histogramme (PSTHs) in verschiedene Klassen unterteilt werden. Hierbei werden phasische und tonische Antwortmuster unterschieden. Während eine phasische Stimulusantwort nicht über die gesamte Stimulusdauer erfolgt, sondern nur vorübergehend zu bestimmten Phasen des Stimulus auftritt, hält eine tonische („sustained“) Stimulusantwort über die Dauer des Stimulus an.

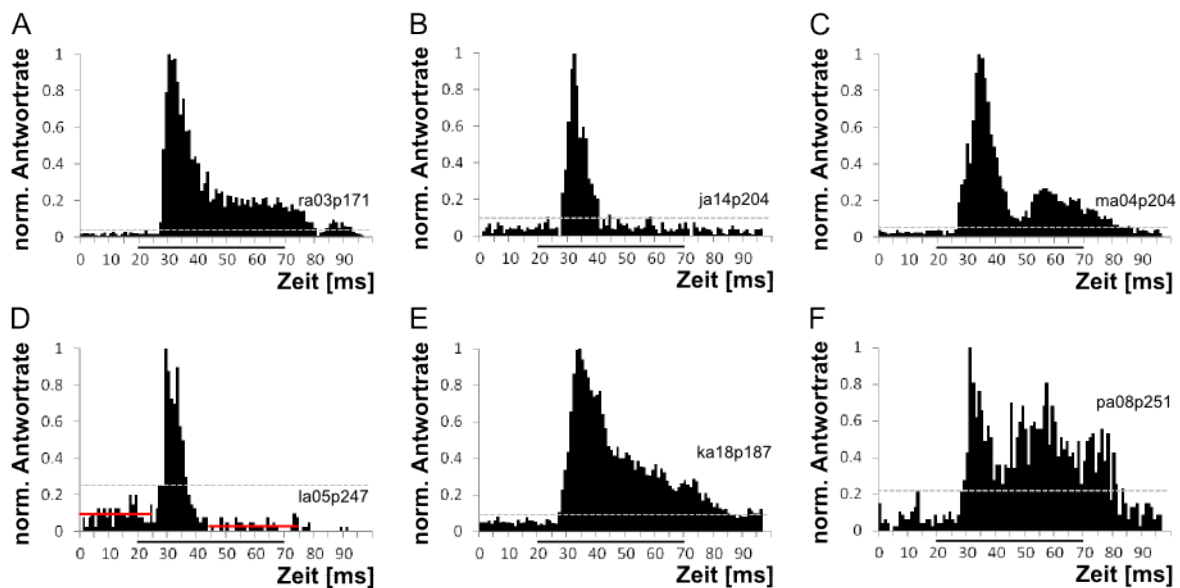


Abbildung 3.12 Neuronale Antwortklassen des IC

Die zeitlichen Antwortmuster von Einheiten des IC wurden anhand der Form ihrer Peri-Stimulus-Zeit-Histogramme (PSTHs) in 6 verschiedene Klassen eingeteilt. Eine häufig auftretende Klasse war der On-Sustained Typ (A). Bei diesem Typus kommt es zu einer starken Ratenerhöhung zu Beginn der Stimulusantwort und einer weniger ausgeprägten Antwort für die Dauer der Stimulation. Bei Antworten vom On-Typus kommt es lediglich zu einer Ratenerhöhung nach Stimulusbeginn (B). Bei Einheiten mit einer Pauser-Antwortcharakteristik wird die anfängliche Antwortreaktion durch eine kurze Phase der Inhibition von der fortgesetzten Antwort getrennt (C). Liegt eine On-Inhibited-Charakteristik vor, folgt der initialen Antwort eine inhibitorische Phase mit einer Rate unterhalb der Spontanrate (D, roten Linien zeigen die durchschnittliche Spontanrate sowie den Ratendurchschnitt nach dem Onset während der Stimulation). Einheiten dieser Antwortklasse haben häufig erhöhte Spontanaktivität. Einheiten des On-Adapting-Typs zeigen nach der initialen Stimulusantwort eine zunächst hohe Antwortrate, die im Stimulusverlauf abnimmt (E). Alle übrigen Einheiten können keiner der vorgenannten Klassen zugeordnet werden und werden daher unter dem Sammelbegriff „Sonstige“ zusammengefasst. Ein Beispiel ist in (F) gezeigt. Die Form des PSTH wurde unter Reintonstimulation bei der CF einer Einheit 30 bis 50 dB über der Schwelle beurteilt. Die neuronalen Feuerraten wurden in den gezeigten Beispielen (A-F) auf das jeweilige Maximum normiert. Die grauen gestrichelten Linien zeigen die Höhe der Summe aus Spontanaktivität und ihrer dreifachen Standardabweichung. Der schwarze Balken unter der Zeitachse zeigt die Stimulusdauer.

Phasische Antworten traten häufig zu Beginn des Stimulus („On-Antwort“) oder nach Ende des Stimulus („Off-Antwort“) auf. Die Stärke tonischer Antworten kann im Verlauf des Stimulus abnehmen. Man spricht dabei von Adaptation. In der vorliegenden Arbeit war die Aufnahmezeit aber vor allem auf die exzitatorischen Reaktionen während des Stimulus ausgelegt, weshalb evtl. auftretende Off-Antworten meist nicht eindeutig als solche

klassifiziert werden konnten. Sie wurden daher bei der im Folgenden beschriebenen Einteilung der neuronalen Antworten anhand von PSTHs nicht berücksichtigt.

Zellen des IC zeigen häufig phasisch-tonische Mischformen der prinzipiellen Antworttypen. Um Einheiten anhand der Form ihrer PSTHs in unterschiedliche Klassen einteilen zu können, wurden die PSTHs mindestens 30 dB über der jeweiligen Antwortschwelle bei der ermittelten CF bewertet. Nur Zellen mit ausreichend hohen Antwortraten (oberhalb der Summe der Spontanrate und ihrer 3fachen Standardabweichung) und mindestens 5 Stimulus-Wiederholungen wurden für die Auswertung herangezogen. In der vorliegenden Arbeit wurden mit Hilfe dieser Kriterien sechs Antwortklassen bei 439 Einheiten unterschieden (vgl. Abbildung 3.12, A-F). Alle Klassen zeigten einen phasischen Anteil der Stimulusantwort zu Beginn der evozierten Reaktion.

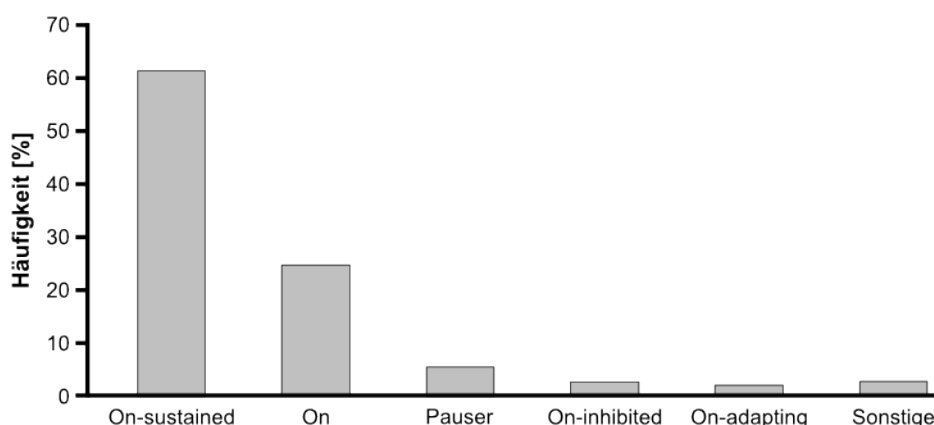


Abbildung 3.13 Verteilung der PSTH-Klassen

Am häufigsten traten bei der Untersuchung der zeitlichen Antwortmuster des IC PSTHs mit einer deutlich betonten Reaktion zu Beginn der evozierten Antwort auf („On Antwort“). Insgesamt 91% der Einheiten zeigten eine On-Antwort. Anhand der Reaktionsrate im weiteren Verlauf der Stimulation wurde die On-Klasse neuronaler Antworten noch weiter unterteilt (vgl. Abbildung 3.12 und Beschreibung im Text). Als Pauser wurden 6% der Einheiten eingestuft. Diese Einheiten zeigten aber ebenfalls eine ausgeprägte On-Antwort. Weitere 3% der Einheiten konnten keinem Typ eindeutig zugeordnet werden. In der vorliegenden Arbeit wurden keine Einheiten ohne einen phasischen Anstieg der Reaktionsrate zu Beginn des Stimulus gefunden. (n=439)

Am häufigsten (62%) traten Zellen des On-Sustained Typs auf (Abbildung 3.12, A). Dieser phasisch-tonische Mischtyp zeichnete sich durch eine stark ausgeprägte Antwort am Stimulusbeginn aus. Danach fiel die Antwortrate stark ab, häufig auf ein Drittel oder weniger der maximalen Antwort zum Stimulusbeginn. Dennoch lag die Antwortrate für die Dauer des Stimulus mindestens über der Summe aus Spontanrate und ihrer dreifachen Standardabweichung, dem festgelegten Kriterium für eine Wertung als Stimulusantwort. Bei ausreichend hoher Spontanaktivität war nach dem Abklingen der Stimulusantwort noch eine inhibitorische Phase zu erkennen, der, wie in dem gezeigten Beispiel, z.T. auch eine leichte, exzitatorische „Off-Antwort“ folgte.

Weitere 24% der untersuchten Einheiten zeigten eine rein phasische On-Antwort (Abbildung 3.12, B). Bei dieser Klasse von Antworten steigt die Reaktionsrate zu Beginn stark an, bleibt aber nur kurze Zeit erhöht (5-15 ms) und fällt noch während der Stimulationsdauer wieder auf das Niveau der Spontanaktivität ab. In einigen Fällen war auch hier eine leichte Off-Antwort nach Stimulationsende zu beobachten.

Dem Pauser-Typ (Abbildung 3.12, C) wurden 6% der Einheiten zugeordnet. Die On-Antwort dieses Typs war mit den vorangehend beschriebenen vergleichbar. Nach der bis zu 20 ms andauernden initialen Antwort kam es bei dieser Klasse zu einer Reduktion der Antwort nahezu auf Spontanniveau, mindestens jedoch auf das festgesetzte Kriterium für Stimulusantworten. Diese Phase „unterdrückter“ Aktivität hielt kurze Zeit an (5-10 ms). Danach kam es zu einem erneuten Anstieg der Aktivität, der dann für die verbleibende Stimulationszeit anhielt. In manchen Fällen, wie dem gezeigten Beispiel, kam es zu einer Adaptation der Antwort nach der „Pause“. Dies war jedoch nicht in allen Fällen dieses Typs zu beobachten.

Als On-Inhibited wurden 3% der neuronalen Antwortmuster klassifiziert (Abbildung 3.12, D). Dieser Antworttyp hatte eine ähnliche phasische Charakteristik wie der On Typ. Allerdings war nach dem Onset ein Abfall der Reaktionsrate unter das Spontanniveau zu sehen. Wie im gezeigten Beispiel deutlich wird, kam es meist zu einer vollständigen Unterdrückung der Aktivität nach Stimulusende, ein Indiz für ausgeprägt inhibitorische Eingänge. Die Spontanaktivität bei Einheiten dieser Klasse war häufig höher als bei Einheiten anderer Klassen mit vergleichbar hohen maximalen Antwortraten. Dadurch konnte die Inhibition für diesen Typus besser identifiziert werden.

Für 2% der untersuchten Einheiten wurde eine Antwort des On-Adapting Typs ermittelt (Abbildung 3.12, E). Bei dieser Klasse von Antworten kam es nach der phasischen Reaktion zu Stimulusbeginn zu einem Abfall der Antwortrate, der allerdings weniger stark ausfiel als bei Einheiten mit einer On-sustained Antwort. Die Rate nahm dann im Stimulusverlauf weiter ab. Diese Adaptation führt z.T. dazu, dass die Reaktionsrate am Ende des Stimulus kaum noch oder nicht mehr oberhalb des festgesetzten Antwortkriteriums liegt. Dennoch war häufig die Rate nach dem Stimulus gegenüber der Spontanaktivität leicht erhöht, wie auch im gezeigten Beispiel zu sehen ist.

Die restlichen 3% der untersuchten Einheiten konnten keinem der vorangegangenen Typen zugeordnet werden. Sie bildeten eine heterogene Gruppe für die Abbildung 3.12 F ein Beispiel zeigt. Einzige Gemeinsamkeit dieser Gruppe waren stark schwankende Spontanraten ohne erkennbare Regelmäßigkeiten.

Die Häufigkeitsverteilung für die oben beschriebenen Gruppen ist im Diagramm in Abbildung 3.13 dargestellt.

3.3.3 Oszillationen der neuronalen Antwort

Bei einer Auftragung im sog. Rasterplot, d.h., der Darstellung aller aufgetretenen Aktionspotenziale bei allen Wiederholungen eines Stimulus, wurden innerhalb der On-Antworten von Einheiten des IC häufig deutliche Oszillationen sichtbar, die an Chopper-Antworten des Nucleus cochlearis erinnern (vgl. Abbildung 3.16). Meist konnte man 2-3 Oszillationsphasen deutlich in den ersten 5-8 ms der Stimulusantwort identifizieren. Die Oszillationen traten bei allen Lautstärken auf, wobei sie an der Schwelle stärkeren Schwankungen unterlagen. Deutlich erkennbar waren sie ab 10-15 dB über der Schwelle und blieben auch bei hohen Lautstärken erhalten (vgl. Abbildung 3.16). Die Verschiebung der Latenz bei steigender Lautstärke, verursacht durch zunehmende Steilheit der Stimulusrampe, hatte nur leichten Einfluss auf die Periode zwischen erstem und zweitem Aktionspotenzial. Nur direkt nach einer „Latenzstufe“ konnte sich das Intervall leicht verringern (vgl. 65 dB_{SPL}, Abbildung 3.14).

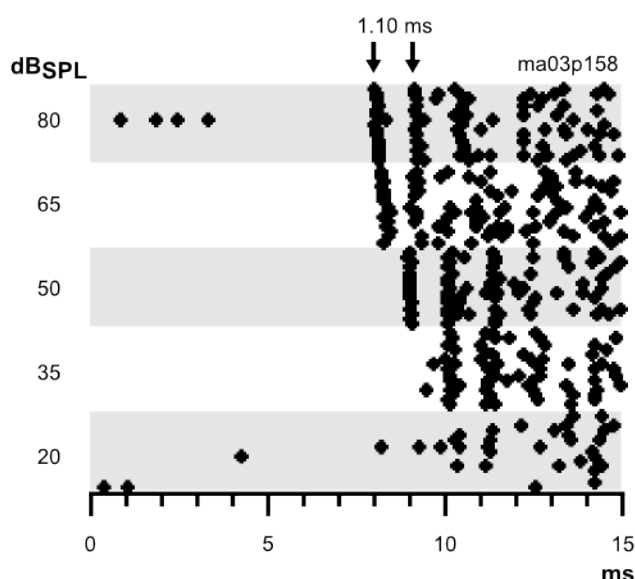


Abbildung 3.14 Oszillationen im Stimulus Onset

Zu Beginn der Stimulusantwort war häufig ein deutliches Oszillationsmuster zu erkennen. Die ersten 2-3 Aktionspotenziale der Antwort hatten dabei sehr regelmäßige Abstände zueinander. Das Antwortmuster erinnerte an das von Chopper-Neuronen des *Nucleus cochlearis*. Diese Form der Stimulusantwort war bereits an der Schwelle erkennbar und blieb über den gesamten untersuchten Lautstärkebereich erhalten. Im gezeigten Beispiel sind ‚Sprünge‘ der Antwortlatenz zwischen 35 und 50 dB_{SPL} sowie zwischen 50 und 65 dB_{SPL} zu erkennen. Diese wurden durch die Rampe zu Beginn des akustischen Signals bedingt (vgl. Abschnitt 2.3.3, S. 37f). Bei steigender Lautstärke des Signals wurde auch die Rampe steiler. Dies führte dazu, dass frühere Phasen des sinusförmigen Signals überschwellig wurden und so die Stimulusantwort auf frühere Signalphasen erfolgte. Im gezeigten Beispiel lag die Stimulationsfrequenz bei 1 kHz, sodass der Versatz für höhere Lautstärken etwa 1 ms entsprach. In diesem Beispiel entsprach 1 ms auch nahezu der Oszillationsperiode von 1,1 ms (Pfeile). Die weitergehende Auswertung zeigte aber, dass die Oszillationsperiode unabhängig von der Stimulusperiode war (vgl. Abbildung 3.15).

Das Intervall zwischen 1. und 2. Aktionspotenzial zu Beginn der Stimulusantwort wurden bei 121 Einheiten für hohen Lautstärken mit der kürzesten gemessenen Latenz untersucht.

Diese erste Oszillationsintervall wurde ausgewählt, da es meist am deutlichsten erkennbar war. Bei allen untersuchten Einheiten waren Oszillationsmuster vorhanden. Allerdings waren die Intervalle zum Teil durch starke Schwankungen ‚verwaschen‘ (vgl. Abbildung 3.16).

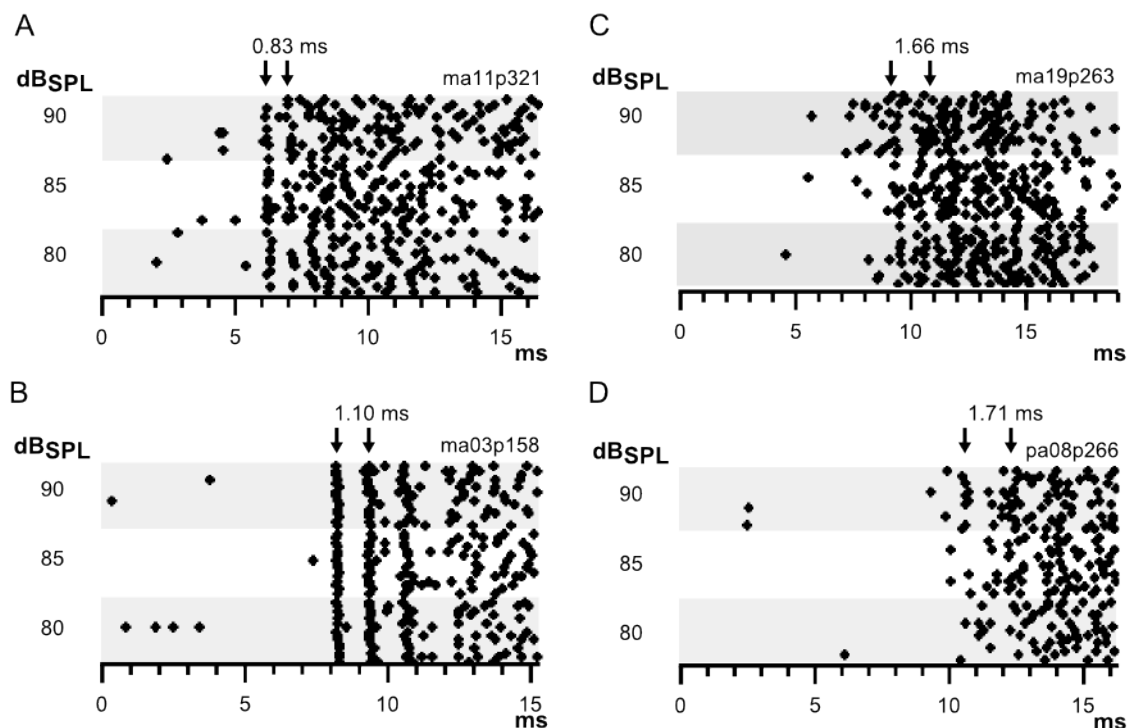


Abbildung 3.15 Oszillationen mit verschiedenen Intervallen

Eine Auswertung der Onset-Oszillationen im IC erfolgte bei CF mit hohen Stimulus-Pegeln (geringste Latenz). Bei 15 Wiederholungen pro Stimulus konnten Oszillationen bei 121 so untersuchten Einheiten gezeigt werden. Die Antworten waren teils deutlich (B, 1,1 ms), teils „verwaschen“ (D, 1,71 ms). Die Oszillationsmuster in den gezeigten Beispielen sind für die untersuchten Einheiten repräsentativ. Die Oszillationsperioden wichen von den zur Stimulation (~ Periode der CF) genutzten Signalperioden ab. Es werden jeweils die drei lautesten Stimuli (80, 85 und 90 dB_{SPL, peak}) gezeigt. Stimulusfrequenzen: A – 27 kHz; B – 1 kHz; C – 20 kHz, D – 7,5 kHz

Die ermittelten Oszillationsperioden lagen zwischen 0,5 und 6,5 ms mit dem Hauptanteil von 75% zwischen 0,75 und 1,5 ms (vgl. Abbildung 3.16). Lediglich bei zwei Einheiten (< 2%) lagen die gemessenen Intervalle über 6 ms. Wie in Abbildung 3.16 gezeigt, war die Oszillationsperiode i.d.R. nur innerhalb der ersten 5 ms deutlich bestimmbar. Intervalle von mehr als 3 ms waren mit knapp 6% selten. Innerhalb der Häufigkeitsverteilung gab es Maxima bei Intervallen von ~0,8 und ~1,2 ms (vgl. Abbildung 3.16 A, offene Pfeile). Daneben gab es verschiedene kleinere Häufungen von Werten. Diese lagen jeweils etwa in einem Abstand von 0,25 ms. Diese Akkumulationen werden jedoch meist nur aus zwei oder drei Werten gebildet, sodass es sich möglicherweise um ein zufälliges Verteilungsmuster handelt.

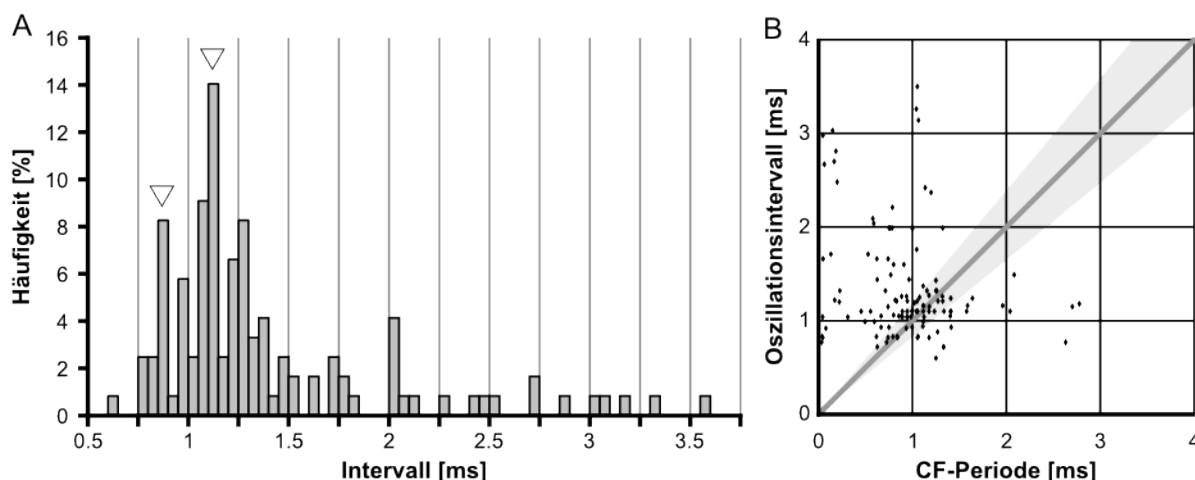


Abbildung 3.16 Verteilung der Oszillationsintervalle

Die meisten Oszillationsintervalle lagen zwischen 0,75 und 1,5 ms (75%). Es traten keine kürzeren Intervalle als 0,6 ms auf. Die ersten beiden Häufigkeitsmaxima lagen bei ~0,8 und ~1,2 ms (offene Pfeile). Zwei Werte von mehr als 6 ms sind im Diagramm nicht dargestellt. Die Oszillationsintervalle wurden mit einer Auflösung von 0,05 ms bestimmt. Die ermittelten Oszillationsintervalle traten unabhängig von der Periode der CF der untersuchten Einheiten auf (B). Die dunkelgraue Gerade in der Abbildung gibt das 1:1 Verhältnis zwischen Oszillationsintervall und Periode der CF an. Der hellgrau hinterlegte Bereich entspricht einer Abweichung von CF um eine Oktave in jede Richtung. Eine solche Diskrepanz trat maximal zwischen dem zur Ermittlung des Oszillationsintervalls verwendeten Stimulus und der tatsächlichen CF der untersuchten Einheit auf. Die Streuung der Latenzwerte geht auch über diesen Bereich hinaus. Deutlich zu erkennen ist im Diagramm die Häufung von Oszillationsintervallen zwischen 0,75 und 1,5 ms, die bereits aus dem Häufigkeitshistogramm in A hervorgeht. Zwei Oszillationsintervalle von mehr als 6 ms, bei einer CF-Periode unter 1 ms wurden nicht dargestellt. (n=119)

Zwischen den ermittelten Oszillationsperioden und den CFs der untersuchten Einheiten besteht kein Zusammenhang (vgl. Abbildung 3.16 B). In den Messungen zur Untersuchung der Oszillationen zu Stimulusbeginn wurden reine Töne verwendet, die um nicht mehr als eine Oktave von den tatsächlichen CFs der untersuchten Einheiten abwichen. Die Oszillationsintervalle treten auch in diesem Bereich nicht bevorzugt auf. Die Oszillationen stellen demnach keine phasensynchronen Antworten auf den präsentierten Stimulus dar, sondern sind systeminhärent.

3.4 Periodizitätsverarbeitung

Zusätzlich zur Analyse der Frequenzverteilung eines akustischen Signals besteht eine wichtige Aufgabe des Hörsystems in der Analyse der Frequenzbeziehungen innerhalb eines komplexen Signals. Diese Analyse basiert auf einer Verarbeitung der Signalperiodizität, wie in der Einleitung zur vorliegenden Arbeit beschrieben.

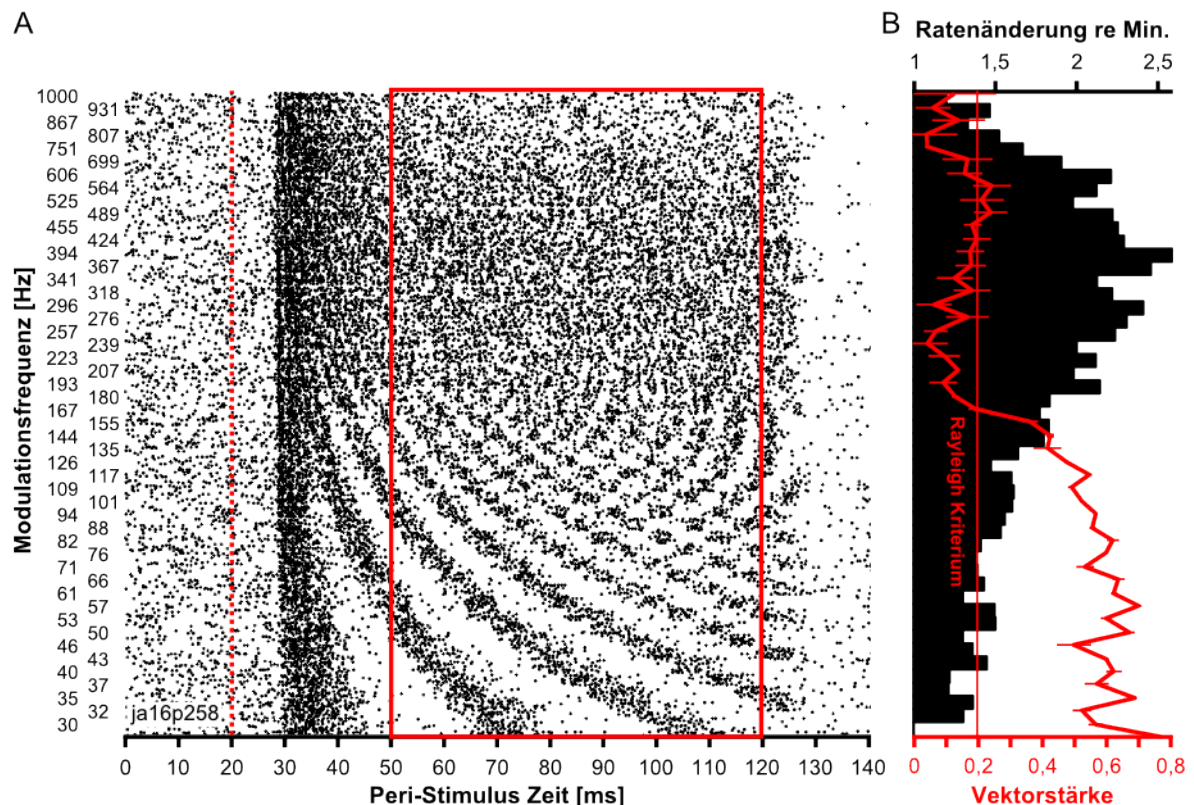


Abbildung 3.17 Raten- und Synchronisationscodierung periodischer Signale

In der Rasterdarstellung der neuronalen Antwort einer Einheit des IC auf sinusförmig amplitudenmodulierte Signale mit unterschiedlichen Modulationsfrequenzen (f_m) sind sowohl die Raten- als auch die Synchronisationscodierung sichtbar (A). Während die neuronale Antwort bei niedrigen Modulationsfrequenzen (bis $f_m \sim 200$ Hz) deutlich der Signalperiode folgt, geht diese Synchronisation bei $f_m > 200$ Hz verloren (B, rot). Eine Untersuchung der relativen Antwortraten in einem Zeitfenster nach der unspezifischen Stimulusantwort zu Beginn der evozierten Reaktion (A, rotes Rechteck) zeigt, dass die höchsten Reaktionsraten der beispielhaft gezeigten Einheit bei f_m zwischen 340 und 390 Hz auftraten. Gegenüber der minimalen Antwortrate bei $f_m = 30$ Hz kommt es zu einem Ratenanstieg auf das 2,5-fache bei $f_m = 367$ Hz (B, schwarz). Zu höheren Modulationsfrequenzen fällt die Antwortrate wieder auf nahezu den Ausgangswert (1,2-fach) ab ($f_c = 2$ kHz; Stimulusdauer: 100 ms)

Grundsätzlich konnte an den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Einheiten gezeigt werden, dass zur Codierung von Signalperiodizität sowohl die Antwortrate als auch die zeitliche Ankopplung der neuronalen Antwort an die (periodische) Signalstruktur vom Hörsystem ‚genutzt‘ werden (vgl. Abbildung 3.17, A und B). In der vorliegenden Arbeit werden diese Codierungsstrategien als Rate- bzw. Synchronisationscodierung bezeichnet. Wie in dem in Abbildung 3.17 gezeigten Beispiel waren viele der gemessenen Stimulusantworten Mischformen dieser Codierungsstrategien.

3.4.1 Neuronale Periodizitätsfilter des IC

Die neuronale Antwort von Einheiten des IC kann anhand ihrer Reaktionen bei verschiedenen Modulationsfrequenzen klassifiziert werden. Als Stimulus wird hierfür die Amplitude einer Trägerfrequenz (f_c), die in etwa der CF der untersuchten Einheit entspricht, sinusförmig mit einer niedrigeren Frequenz (Modulationsfrequenz, f_m) moduliert. Die Antwortraten einer Einheit für verschiedene solcher sinusförmigen Amplitudenmodulationen (SAM) werden als Raten-Modulationstransferfunktionen (rMTF) aufgetragen. Ebenso kann die Vektorstärke, als Maß für eine Synchronisation der neuronalen Antwort mit der Modulationsperiode des Signals, in einer Synchronisations-Modulationstransferfunktion (sMTF) aufgetragen werden. Innerhalb einer sMTF ist die Vektorstärke nur für Werte, die das Rayleigh-Kriterium erfüllen, verlässlich (vgl. Abschnitt 2.4.6).

Anhand der Antwortraten wurde ermittelt, wie stark eine Modulationsperiode in einer Erhöhung der Antwortrate codiert wurde. Anhand der Vektorstärke wurde bestimmt, wie stark und bei welchen Modulationsperioden eine Synchronisation mit der Signalperiode erfolgte. Sowohl die Rate als auch die Synchronisation wurden bei Lautstärken von ~30 dB über der Schwelllautstärke untersucht. Im Sinne eines Filters wurde eine Einheit als „durchlässig“ für f_m gewertet, bei der die evozierte Rate über der Rate für Reintonstimulation bei CF lag oder eine starke Synchronisation bzw. hohe Vektorstärke vorlag. „Undurchlässig“ war die Einheit folglich für f_m mit niedrigeren Antwortraten bzw. Vektorstärken oder außerhalb des Rayleigh-Kriteriums (vgl. Kriterien aus Abschnitt 2.4.5f.).

Aus den MTF der untersuchten Einheiten wurden verschiedene neuronale Filtercharakteristiken ersichtlich (vgl. Abbildung 3.18 und Abbildung 3.22). Die untersuchten Einheiten wurden in Tiefpass-, Bandpass-, No-Pass, All-Pass-, sowie sonstige Filtercharakteristiken eingeteilt. Insgesamt am häufigsten zeigten die untersuchten Einheiten eine Bandpass- oder Tiefpass-Charakteristik. Tiefpässe waren der am häufigsten vertretene Typ für sMTFs während Bandpässe am häufigsten für rMTFs waren (vgl. Abbildung 3.20 A). Mit 34% bzw. 33% waren Bandpässe bei Betrachtung der Synchronisation und auch bei Betrachtung der Rate gleich stark vertreten. Für rMTFs konnte oft keine Abstimmung anhand der festgelegten Kriterien (vgl. S. 49ff.) bestimmt werden. In den meisten dieser Fälle blieb die Antwortrate unterhalb der Antwortrate für Reintonstimulation. In der Tendenz war allerdings häufig eine leichte Ratenerhöhung bei niedrigen Modulationsfrequenzen zu beobachten.

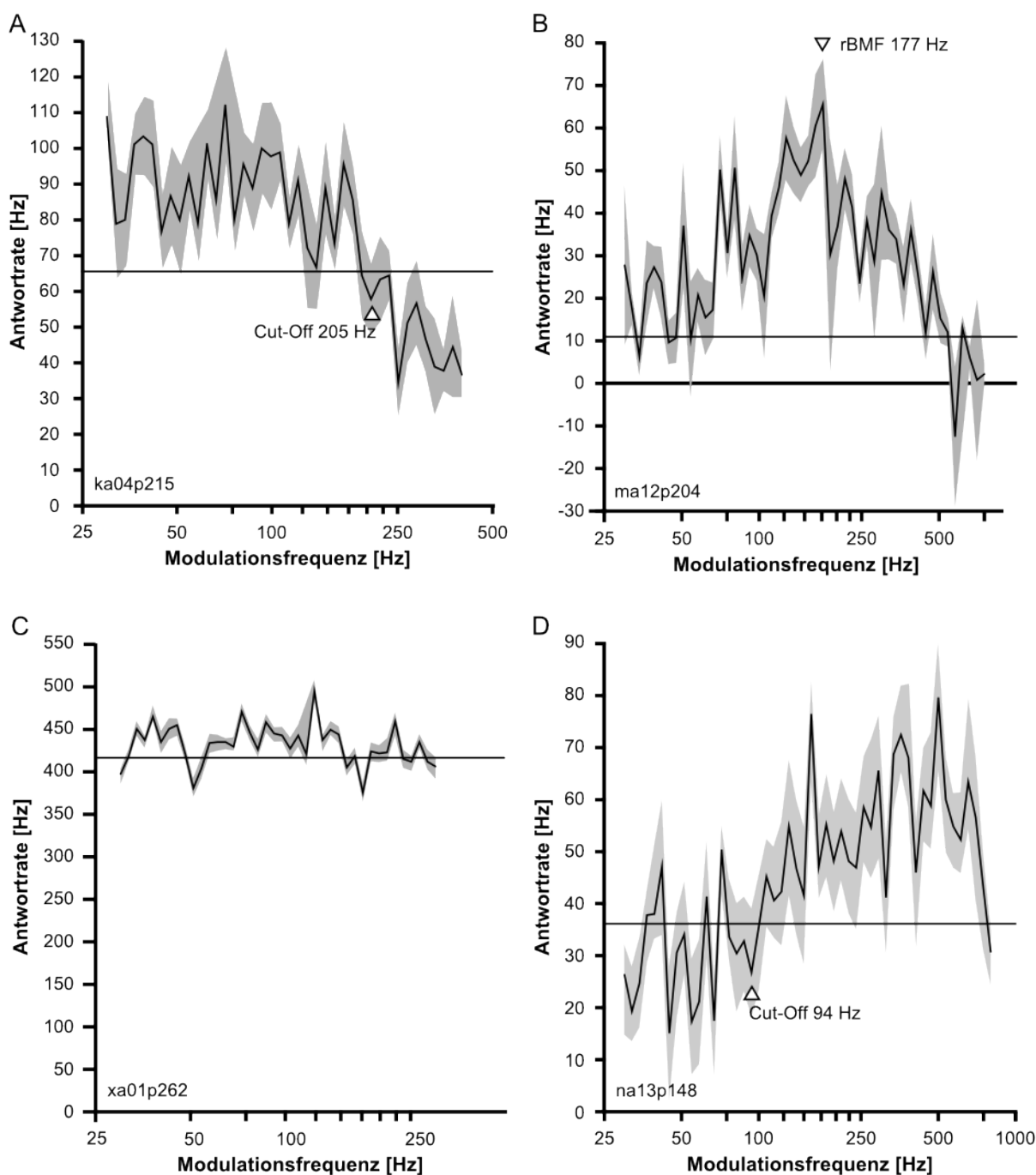


Abbildung 3.18 Typische Raten-Modulationstransferfunktionen (rMTF)

Einheiten im IC antworteten unterschiedlich stark auf verschiedene Modulationsfrequenzen (f_m), auch wenn als Trägerfrequenz (f_c) die CF der Einheit gewählt wurde. Die Reaktionen lassen sich in rMTFs auftragen (A-D). Einheiten mit einer Tiefpass-Charakteristik beantworteten niedrige Frequenzen mit höheren Raten als hohe Frequenzen (A). Die Grenzfrequenz („Cut-Off“) dieser Einheit lag bei ~200 Hz (offener Pfeil). Bei einer Bandpass-Charakteristik fielen die Raten beiderseits eines Maximalwerts ab (B). Die f_m mit der maximalen Rate wird als beste Modulationsfrequenz der Rate bezeichnet (rBMF). Im gezeigten Beispiel lag sie bei ~180 Hz (offener Pfeil). Zellen ohne spezifische Antwortcharakteristik für amplitudenmodulierte Signale antworteten entweder bei allen f_m gleich gut, wie im gezeigten Beispiel (C, „Allpass“), oder die Antwortrate war bei allen f_m niedriger als die Antwort bei unmodulierter CF („Nopass“). Als weitere Gruppe traten Einheiten auf, bei denen die Antwort bei hohen f_m gegenüber niedrigeren erhöht war (D). Im gezeigten Fall lag die Grenzfrequenz bei ~90 Hz (offener Pfeil). Neben den exemplarisch gezeigten Filter-Charakteristiken traten vereinzelt auch noch komplexe Varianten auf. Diese seltenen Typen einschließlich der Hochpassfilter werden im Folgenden unter dem Sammelbegriff „Sonstige“ zusammengefasst. Die Standardabweichung liegt innerhalb des grau hinterlegten Bereichs. Die Antwortrate bei unmodulierter CF ist als horizontale schwarze Linie eingezeichnet.

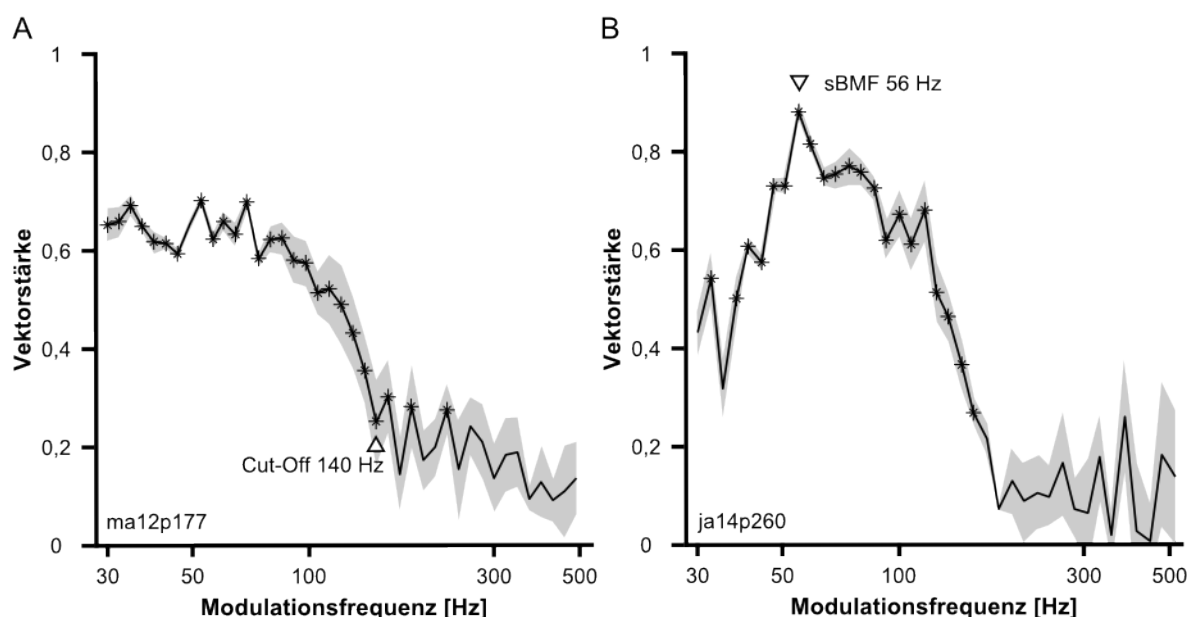


Abbildung 3.19 Typische Synchronisations-Modulationstransferfunktionen (sMTF)

Bei Einheiten des IC kam es häufig zu einer Synchronisation der neuronalen Antwort mit den Modulationsphasen vor allem bei niedriger f_m . Die Einheit in Abbildung A stellte einen Synchronisations-Tiefpass für Modulationsfrequenzen unter ~ 140 Hz (Grenzfrequenz oder „Cut-Off“, offener Pfeil) dar. In Abbildung B ist eine Einheit mit Synchronisations-Bandpass-Charakteristik zu sehen. Die beste Modulationsfrequenz dieser Einheit lag bei einer f_m von ~ 60 Hz (offener Pfeil). Vektorstärkewerte, die das Rayleigh-Kriterium erfüllten, sind mit Sternchen markiert. Der grau hinterlegte Bereich entspricht der Standardabweichung.

Für Bandpässe und Tiefpässe hatten die untersuchten Einheiten häufig die gleiche Charakteristik bei rMTFs und sMTFs (vgl. Abbildung 3.20 B). Grenzfrequenz und BMF unterschieden sich aber häufig. Synchronisations-Tiefpassfilter korrelierten z.T. mit Raten-Bandpässen. Häufig waren Einheiten mit guter Tieffrequenzsynchronisation aber nicht mit einer Ratenabstimmung korreliert, darunter auch einige Einheiten mit einer All-Pass-Charakteristik. Einheiten, denen keine Synchronisationsabstimmung zugeordnet werden konnte, waren in der Regel auch keine Ratenfilter. 86% der Einheiten waren entweder Bandpass- oder Tiefpassfilter für die Synchronisation der neuronalen Antwort. Nur 52% der Ratenfilter verteilten sich auf diese Typen. Synchronisationsfilter waren häufig deutlicher ausgeprägt als Ratenfilter. Daher gab es nur wenige Einheiten, bei denen die sMTFs keiner Filtercharakteristik zugeordnet werden konnten. In vielen Fällen sah man auch bei Einheiten, bei denen die Reaktion nicht das entsprechende Kriterium erfüllte, in der Rasterplot-Darstellung eine Synchronisation mit niedrigen f_m . Die Raten waren aber oft so gering, dass die Vektorstärke nicht oberhalb des Rayleigh-Kriteriums lag.

Synchronisations-Bandpässe erreichten maximale sBMFs von bis zu 150 Hz (vgl. Abbildung 3.21 A). Der größte Teil der Werte (ca. 95%; $n=110$) verteilte sich zwischen 50 Hz und 150 Hz, mit einem Verteilungsmaximum (ca. 44%) zwischen 50 Hz und 75 Hz. Nur sechs Einheiten hatten sBMFs unter 50 Hz.

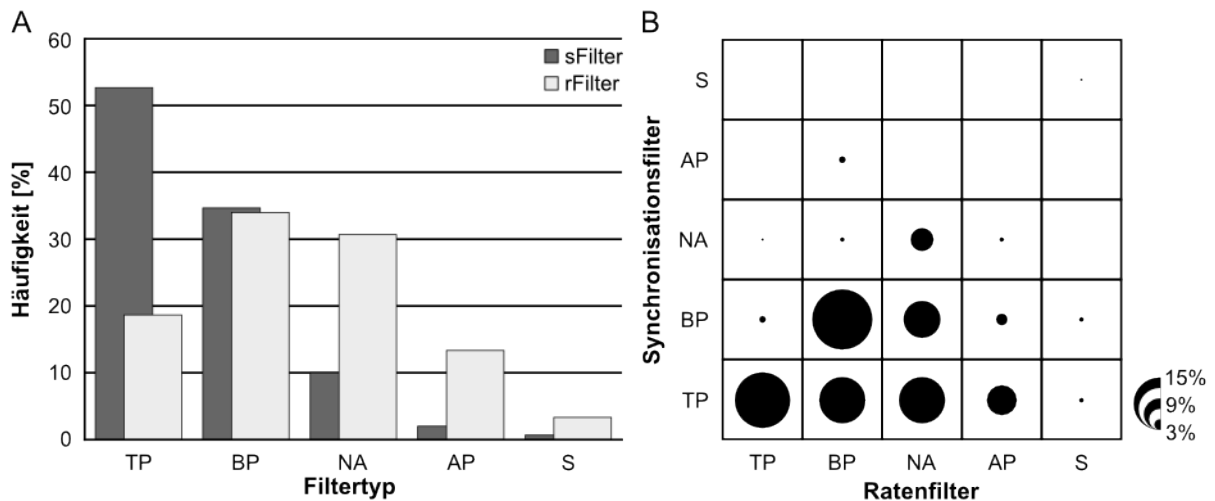


Abbildung 3.20 Verteilung von Synchronisations- und Ratenfiltern

Sowohl für die Synchronisation ($n=332$) als auch für die Rate ($n=331$) traten in der relativen Verteilung etwa gleich viele Bandpassfilter auf (A; 34% bzw. 33%). Während Bandpassfilter bei rMTFs den häufigsten Filtertyp darstellten, gab es bei sMTFs mit 52% einen deutlich größeren Anteil von Tiefpassfiltern. Dieser Filtertyp trat bei rMTF verhältnismäßig selten auf. Dafür hatten viele Einheiten keine Abstimmungs-Charakteristik in rMTFs. Zählt man No-Pass (NA) und All-Pass (AP) Abstimmungen zusammen, so trat bei 45% der Zellen keine deutliche Abstimmung auf. Bandpass- und Tiefpassfilter waren häufig sowohl für die Rate als auch für die Synchronisation einer Einheit zu finden (B, Blasendurchmesser entspricht der prozentualen Häufigkeit). Allerdings waren Einheiten mit einer Synchronisations-Tiefpass-Charakteristik oft auch Bandpassfilter für die Rate oder aber sie waren nicht abgestimmt. Somit zeigte die Synchronisation häufiger eine Abstimmung als die Rate. (Synchronisation: $n=332$; Rate: $n=331$)

Die rBMFs lagen ebenfalls meist in einem f_m -Bereich zwischen 50 Hz und 150 Hz (ca. 67%, $n=109$). Allerdings war das Verteilungsmaximum (ca. 30%) mit 100 Hz und 150 Hz doppelt so hoch wie bei den Synchronisationsfiltern (vgl. Abbildung 3.21 A). Zudem wurden bei drei Einheiten rBMFs oberhalb von 400 Hz bestimmt. Insgesamt lag etwa ein Viertel der rBMFs über 150 Hz.

Obschon es deutlich weniger Einheiten mit einer Raten-Tiefpass-Charakteristik ($n=49$) als Synchronisations-Tiefpässe ($n=168$) gab, ähnelten sich die Verteilungen der ermittelten Grenzfrequenzen zwischen 50 Hz und 300 Hz (vgl. Abbildung 3.21 B). In diesem Frequenzbereich lagen die Grenzfrequenzen von ca. 76% der Synchronisations-Tiefpässe, sowie ca. 93% der Raten-Tiefpässe. Nur 2 Raten-Grenzfrequenzen und eine Synchronisations-Grenzfrequenz lagen über 300 Hz. Es gab nur einen Ratentiefpass mit einer Grenzfrequenz unter 50 Hz, während ca. 23% der Synchronisations-Tiefpässe solch niedrige Grenzfrequenzen aufwiesen.

Im Vergleich von Raten- und Synchronisations-Bandpassabstimmung fiel auf, dass die Synchronisation bei niedrigen Modulationsfrequenzen offenbar eine größere Rolle spielte als die neuronale Rate. Die ursprüngliche periodische Signalstruktur langsam modulierter Stimuli wurde direkt als neuronales Antwortmuster übertragen, während höhere Frequenzen als Stärke der neuronalen Antwort codiert wurden.

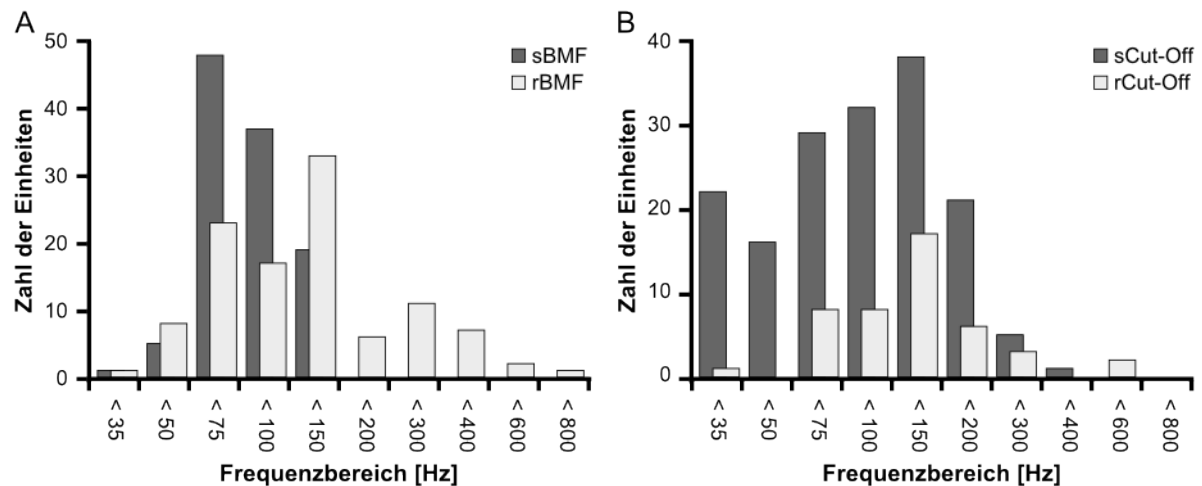


Abbildung 3.21 Verteilung der BMFs und Grenzfrequenzen

Bei den untersuchten Einheiten wurden 110 (Synchronisation) bzw. 109 (Rate) Bandpassabstimmungen mit den dazugehörigen sBMFs und rBMFs bestimmt. Trotz gleicher Anzahl von Einheiten dieses Typs traten bei Synchronisations-Bandpassfiltern nur BMFs bis 150 Hz auf, während Raten-Bandpässe auch höhere BMFs bis über 600 Hz aufwiesen (A). Die rBMFs verteilten sich über den untersuchten Frequenzbereich mit einem Schwerpunkt zwischen 50 und 150 Hz, während sBMFs vorwiegend zwischen 50 und 100 Hz lagen. Wie bereits beschrieben traten Tiefpassfilter deutlich seltener in rMTFs (49 Einheiten) als in sMTFs (168 Einheiten) auf. Allerdings war die Verteilung der Grenzfrequenzen (Cut-Off) ähnlich (B). Bei beiden MTF-Typen lagen die Schwerpunkte bei Grenzfrequenzen zwischen 50 und 150 Hz. Allerdings waren bei Ratenfiltern Tiefpass-Grenzfrequenzen unterhalb von 50 Hz mit einer Ausnahme nicht vorhanden, dafür gab es aber Ratenfilter mit Grenzfrequenzen oberhalb von 400 Hz.

(Synchronisation: n=278; Rate: n=159; Einheiten aus narkotisiertem Tier hier nicht berücksichtigt)

Meist traten BMFs und Grenzfrequenzen auf, die kleiner als ein Viertel der CFs der untersuchten Einheiten waren (vgl. Abbildung 3.22). Nur gut 10% der ratenabgestimmten Einheiten (vgl. Abbildung 3.22 A) lagen über diesem Wert und sogar nur 2,5% der synchronisationsabgestimmten Einheiten (vgl. Abbildung 3.22 B). Synchronisationsfilter hatten sogar zu 94% ein BMF/CF-Verhältnis von weniger als 1:6. Modulations-Filterfrequenzen von mehr als einem Viertel der CF traten vor allem als Grenzfrequenzen von tiefpassabgestimmten Einheiten auf.

Bei Einheiten mit charakteristischen Frequenzen von mehr als 2 kHz (Rate) bzw. 4 kHz (Synchronisation) gab es nur vereinzelt Tiefpass-Charakteristiken für die Modulations-Verarbeitung. Einheiten mit hohen CF waren in ihren Modulationsantworten vor allem Bandpässe. Wie bereits aus Abbildung 3.21 hervorgeht, wird auch in Abbildung 3.22 ersichtlich, dass die höchsten Frequenzwerte für die Raten-Modulationsabstimmung von Bandpässen erreicht wurden, während es bei der Synchronisationsabstimmung Tiefpässe waren. Mit den jeweils niedrigsten Werten verhielt es sich ähnlich. Demnach erfolgte die Codierung über einen breiten Modulationsfrequenzbereich in der neuronalen Antwortrate vor allem durch Bandpassfilter, während die Synchronisationscodierung von Modulations-Frequenzen durch Tiefpassfilter vermittelt wurde. Der Hauptfrequenzbereich der Modulations-Codierung geht für die Synchronisation bis ca. 200 Hz, während die Ratencodierung deutlich darüber hinaus reicht.

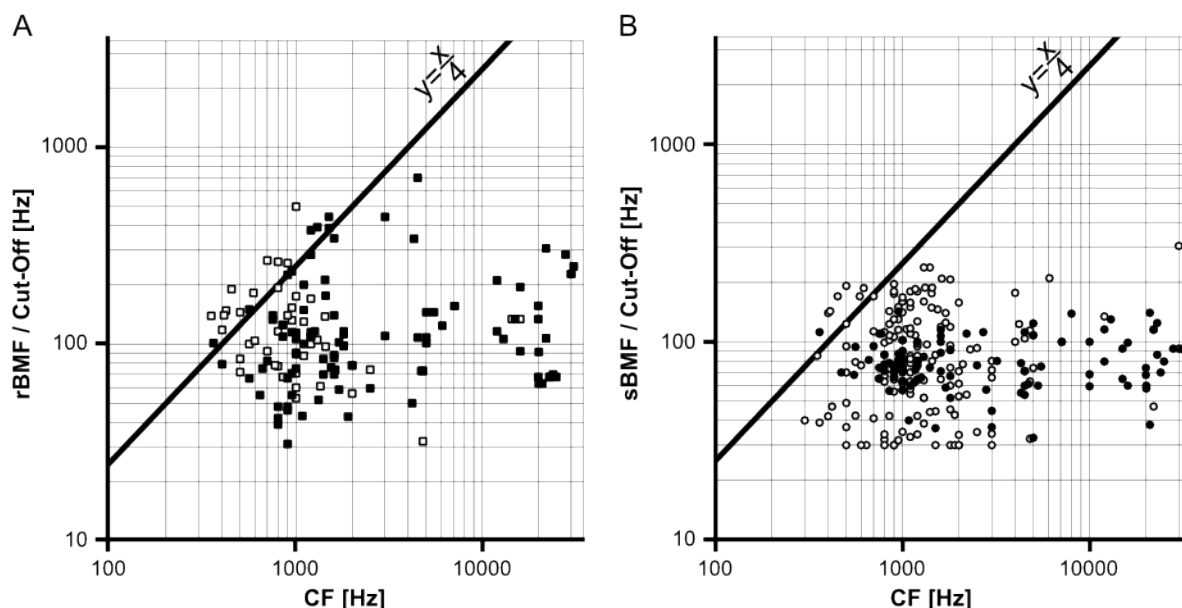


Abbildung 3.22 Verhältnis von rBMF und sBMF zur CF

In den meisten Fällen war die bestimmte BMF oder Grenzfrequenz (Cut-Off) der Einheiten kleiner als ein Viertel der CF. Dies galt sowohl für die Rate (A) als auch für die Synchronisation (B). Gefüllte Symbole stehen für die BMFs bandpass-abgestimmter Einheiten, offene Symbole für die Grenzfrequenzen von Tiefpass-abgestimmten Einheiten. Die eingezeichnete Gerade entspricht einem BMF/CF-Verhältnis von 1:4. Die Grenzfrequenzen waren häufig größer als ein Viertel der CF. Für BMFs war dies selten der Fall. Nur 4 der dargestellten rBMFs und nur eine sBMF lagen außerhalb des Bereichs.

(Synchronisation.: n=278; Rate: n=159; Einheiten aus narkotisiertem Tier hier nicht berücksichtigt)

3.4.2 Räumliche Verteilung der Periodizitätsfilter

Aus den jeweils höchsten Grenz- und Modulationsfrequenzen jedes Messdurchgangs in diesem CF-Bereich (insgesamt 103 Einheiten an 11 Tieren) wurden zusammen mit den korrigierten Koordinaten der Messdurchgänge (vgl. S. 53f.) Karten der räumlichen Verteilung von BMFs und Grenzfrequenzen erstellt (Abbildung 3.23). Die höchsten rBMFs und Grenzfrequenzen von Raten-Tiefpassfiltern findet man rostro-medial im ausgewerteten Bereich (Abbildung 3.23 A). Die räumliche Verteilung mit einem Bereich hoher Frequenzen in der Mitte blieb auch erhalten, wenn ausschließlich die rBMFs von Bandpassfiltern aufgetragen wurden (Abbildung 3.23 B). Die bevorzugten Modulationsfrequenzen der Ratenfilter lagen zwischen 50 Hz und 450 Hz.

Die räumliche Verteilung der bevorzugten Frequenzen von Synchronisationsfiltern wich von der oben beschriebenen Verteilung ab. Die höchsten Werte lagen in rostro-lateraler Richtung (Abbildung 3.23 C). Bei Auftragung der sBMFs der Synchronisations-Bandpassfilter fiel eine deutlich Beschränkung des bevorzugten Modulationsfrequenzbereichs zu relativ hohen Modulationsfrequenzen auf (Abbildung 3.23 D). Für Bandpässe dehnte sich auch ein Bereich mit höheren sBMFs in der Mitte des untersuchten Bereichs aus. Die bevorzugten Frequenzen von Synchronisationsfiltern lagen zwischen 40 Hz und 140 Hz.

Der räumliche Hauptgradient lag also sowohl bei der Synchronisation als auch der Antwortrate jeweils in rostro-caudaler Richtung, mit den maximalen Modulationsfrequenzen mit hoher Antwortrate oder starker Synchronisation am rostralen Pol.

Interessanterweise schienen sich die räumlichen Karten von Synchronisations- und Ratenfilter dahingehend zu ergänzen, dass in Bereichen mit verhältnismäßig niedrigen bevorzugten Modulationsfrequenzen für die Rate, verhältnismäßig hohe bevorzugte Modulationsfrequenzen für die Synchronisation auftraten. Besonders auffällig war dies in den Karten, in denen Bandpass- und Tiefpassfilter zusammengefasst wurden (Abbildung 3.23 A und C). Zwar unterscheiden sich die absoluten Werte der höchsten bevorzugten Modulationsfrequenzen zwischen Raten- und Synchronisationsfiltern stark, dennoch gibt es eine gewisse Komplementarität zwischen den jeweiligen Karten.

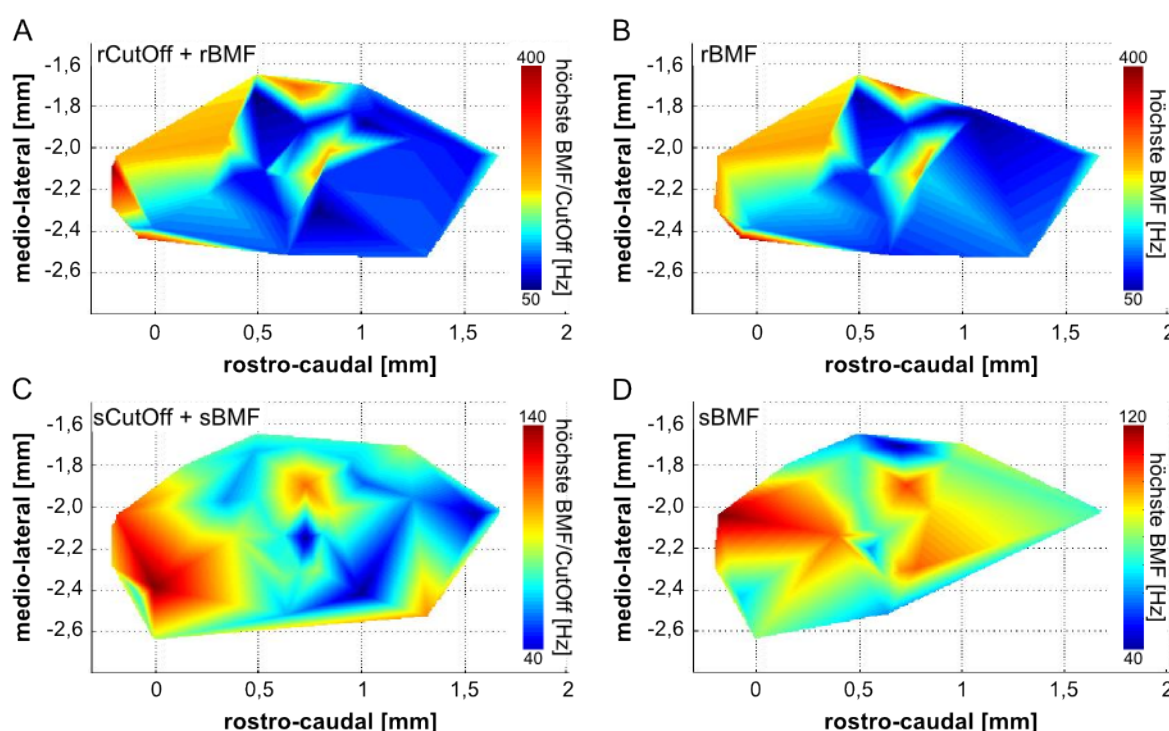


Abbildung 3.23 Räumliche Verteilung der BMFs und Grenzfrequenzen

Eine räumliche Auftragung der höchsten im CF-Bereich zwischen 0,5 kHz und 2kHz gemessenen BMFs (bei Bandpässen) und Grenzfrequenzen (bei Tiefpässen) über die rostro-caudale und medio-laterale Ausdehnung des IC zeigte ein Muster. Für Ratenfilter liegen die höchsten Werte der rBMF und Grenzfrequenzen rostro-lateral (A, Farbcode, Auftragung von Bandpässen und Tiefpässen). Das gleiche Muster ergibt sich auch bei Betrachtung der rBMF der Bandpässe alleine (B). Bei Synchronisationsfiltern war die Verteilung komplexer (C, D). Die maximal erreichten Werte lagen für die Synchronisation deutlich unter denen der Raten. Allerdings ergänzen sich die räumlichen Muster von Raten- und Synchronisationsfiltern dahingehend, dass hohe sBMFs und Synchronisations-Grenzfrequenzen verstärkt in Bereichen auftraten, in denen rBMFs und Raten-Grenzfrequenzen relativ niedrig waren (vgl. A und C sowie B und D). Dies galt allerdings nicht für den äußeren caudalen Rand des untersuchten Bereichs.

Im Wesentlichen folgen die Modulationsfrequenzen mit der höchsten Antwortrate, bzw. der stärksten Synchronisation aber einem rostro-caudalen Gradienten. Dabei liegen die maximalen Modulationsfrequenzen am rostralen Pol, während niedrige Modulationsfrequenzen am caudalen Pol repräsentiert werden.

(A: n=41; B: n=29; C: n=62; D: n=29)

Die maximale Ausdehnung der Karten in medio-lateraler Richtung betrug etwa 1 mm und in rostro-caudaler Richtung etwa 1,9 mm. Damit entspricht die rostro-caudale Ausdehnung der aus allen Tieren und Messdurchgängen ermittelten (vgl. S. 53f.), während die medio-laterale Ausdehnung geringer als die zu erwartenden 1,35mm war (vgl. S. 53f.). Somit liegen alle Werte innerhalb der theoretisch angenommenen Ausdehnung des *Colliculus inferior*.

3.4.3 DCN-Typ-IV ähnliche Abstimmbereiche

Einheiten des IC hatten häufig unterschiedliche Frequenzabstimmungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Stimulusbeginn. Gut ließ sich dieser Effekt bei Neuronen mit U- oder V-förmigen Abstimmbereichen vom On-Sustained-Typ beobachten (vgl. S. 56f. und 65f.). In den ersten Millisekunden nach Beginn der neuronalen Antwort war bei Einheiten dieses Typs häufig die typischerweise breit zur CF verlaufende Abstimmung vorhanden (vgl. Abbildung 3.24 A). Schon wenige Millisekunden später konnte sich die Form des Abstimmbereichs drastisch verändern. Zum Teil führte die Veränderung des Abstimmbereichs zu einem "Aufbrechen", d.h., die äußeren Grenzen des Bereichs verliefen nicht mehr kontinuierlich von geringen zu hohen Lautstärken. Stattdessen blieb ein isolierter exzitatorischer Bereich um die CF bestehen (vgl. Abbildung 3.24 B). Oberhalb der Schwelle hörte die Aktivität zunächst nahezu vollständig auf. Erst bei höheren Lautstärken kam es erneut zu einer Aktivierung. Häufig war die Aktivierung an den Rändern des ursprünglichen Abstimmbereichs am stärksten. Zum Teil waren ein hochfrequenter und ein tieffrequenter Bereich voneinander getrennt (vgl. Abbildung 3.24 B). Dieses Aktivierungsmuster ähnelt stark dem von Typ IV Neuronen des dorsalen *Nucleus cochlearis* (DCN). Dies ist möglicherweise ein Hinweis darauf, dass späte Eingänge in den IC ihren Ursprung bei Neuronen dieses Typs haben. In manchen Fällen waren im PSTH bei CF zwei getrennte Aktivierungsmaxima im Bereich des Stimulus-Onsets zu erkennen, die dem zeitlichen Abstand der beschriebenen Abstimmungsformen zugeordnet werden konnten. Ein solches Antwortmuster deutet darauf hin, dass es sich hier tatsächlich um zwei separate, zeitlich voneinander getrennte Eingänge handelt, die den IC nacheinander erreichen. Häufiger war der Übergang zwischen diesen Bereichen im PSTH allerdings fließend, oder, aufgrund der üblicherweise geringen Zahl von Stimuluswiederholungen zur Bestimmung der Frequenzabstimmung, nicht eindeutig zu erkennen.

Bei Einheiten des oben beschriebenen Typs mit einer Bandpass-Charakteristik für die Raten-Periodizitätsverarbeitung entsprach die Periode der rBMF häufig etwa dem zeitlichen Abstand zwischen den zwei unterschiedlichen Abstimmungsbereichen bei Reintonstimulation (vgl. Abbildung 3.24 C). Auch in der Synchronisationsabstimmung korrelierte die Signalperiode von markanten Bereichen der sMTF oft mit dem zeitlichen Abstand der unterschiedlichen Eingänge. In dem in Abbildung 3.24 D gezeigten Beispiel hat die sMTF

zwar eine Tiefpass-Charakteristik, aber oberhalb der Grenzfrequenz von 230 Hz gibt es einen Bereich von 6 Werten, bei denen das Rayleigh-Kriterium erfüllt wird und die Vektorstärke gegenüber den umliegenden Werten leicht erhöht ist.

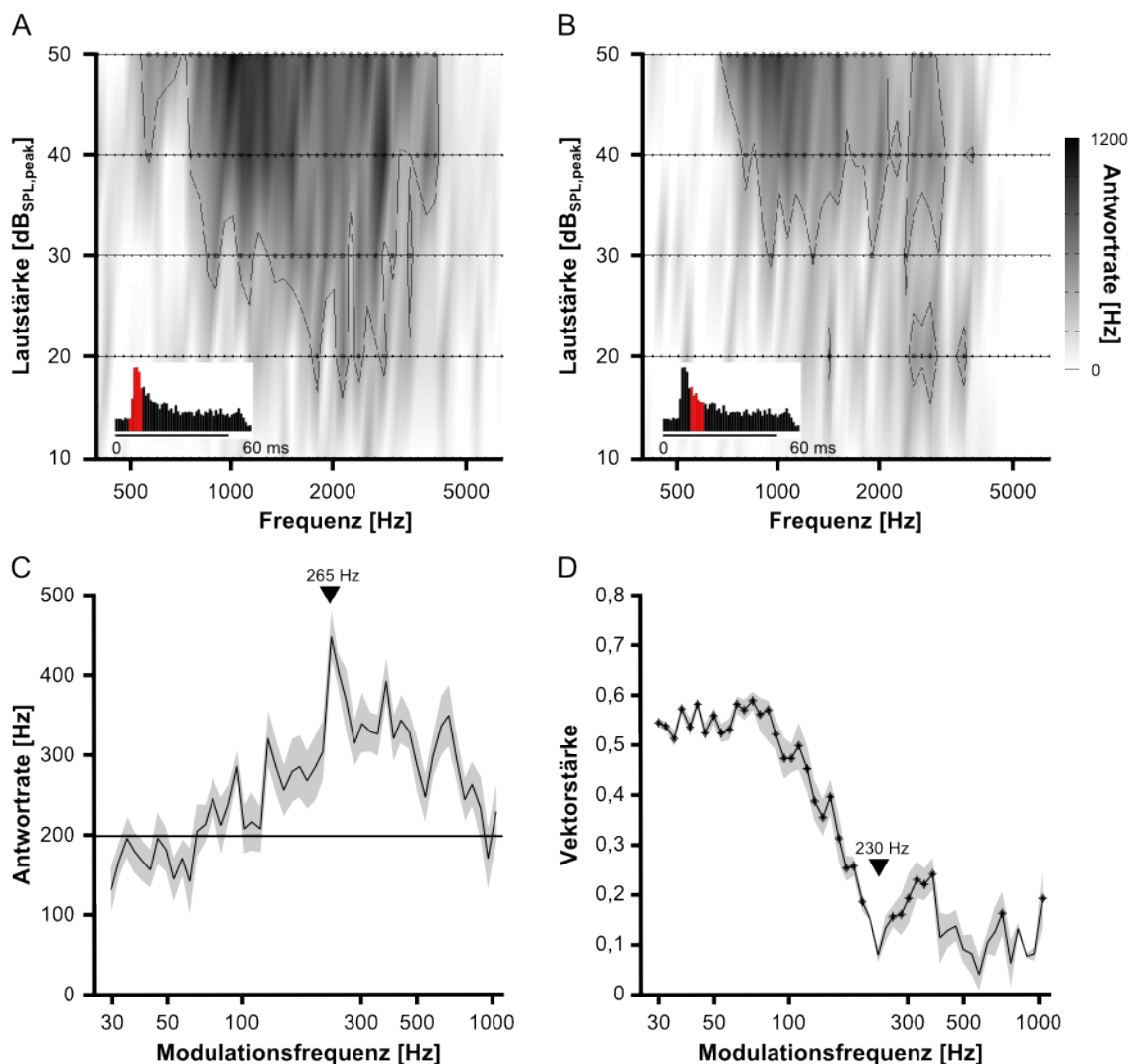


Abbildung 3.24 Typ IV ähnliche Abstimmungsmuster in späten neuronalen Antworten

Bei einigen Einheiten kam es zu einer Veränderung des Abstimmungsbereichs im Verlauf der Stimulusdauer (A, B). Wie die beispielhaft gezeigte Einheit hatten diese Einheiten meist einen V-förmigen Abstimmungsbereich zu Beginn der Stimulusantwort (A, roter Bereich im eingefügten PSTH unten links). Die Auswertung in einem um einige Millisekunden verschobenen Zeitfenster (im gezeigten Beispiel B 4 ms; roter Bereich im eingefügten PSTH) am Ende des Stimulus-Onset ergab einen mehrgeteilten Antwortbereich mit einer Restantwort um CF an der Schwelle und Antworten bei höheren Lautstärken (> 10 dB ü.S.) an den Rändern des ursprünglichen Antwortbereichs. Dazwischen lagen die Raten im Bereich der Spontanaktivität. Dieses Antwortmuster ähnelt dem von Typ IV Neuronen des dorsalen *Nucleus cochlearis* (DCN; vgl. Abschnitt 1.4.1.4, S. 16f). Die zeitliche Differenz zwischen dem Beginn der neuronalen Antwort und der Änderung des Antwortmusters lag häufig nah an der Periode der BMF der untersuchten Einheit. Im gezeigten Beispiel lag die BMF bei 265 Hz (C, Pfeil, $\tau_{\text{BMF}} \sim 4$ ms). Die gezeigte Einheit hatte eine Tiefpasscharakteristik der Synchronisationsabstimmung mit einer Grenzfrequenz von 230 Hz (D, Pfeil). Frequenzen über der Grenzfrequenz zeigten eine leichte Erhöhung der Vektorstärke mit Werten oberhalb des Rayleigh-Kriteriums. Auch diese f_m hatten Perioden um 4 ms. Dies deutet auf einen Zusammenhang zwischen den zeitlichen Änderungen der erregenden Eingänge in den IC, wie in den Abstimmungsbereichen sichtbar (A, B), und der Filtercharakteristik für Amplitudenmodulationen (C, D) hin. (ea06p260)

Diese Werte gruppieren sich um 250 Hz, dem Wert, bei dem die Signalperiode der Verschiebung der Abstimmungsbereiche zueinander etwa entspricht.

Eine Veränderung der Frequenzantwort zu Typ-IV-ähnlichen Mustern im späten Stimulus-Onset wurde bei 92 Einheiten identifiziert. Bei 19 dieser Einheiten gab es eine gute Übereinstimmung zwischen der zeitlichen Differenz der Antworten und der Periode der ermittelten rBMF. In den übrigen Fällen waren die Einheiten nicht Bandpass-abgestimmt.

3.5 Lautstärkedynamik und Periodizitätsverarbeitung

3.5.1 Raten-Intensitäts-Funktionen

Zusätzlich zur Frequenzabstimmung wurde bei 150 Einheiten der dynamische Bereich für die Schallintensitätsverarbeitung bestimmt. Dazu wurden Messungen in Lautstärkeschritten von 5 dB von ca. 10 dB unter der Schwelllautstärke bis zu maximal 90 dB_{SPL} bei CF durchgeführt. Jeder Stimulus wurde mindestens 15-mal wiederholt. Der dynamische Bereich der untersuchten Einheiten wurde dann anhand der maximalen Ratenänderung mit steigender Lautstärke bestimmt. Anhand des Ratenverlaufs mit Lautstärkeänderung bei CF konnten alle untersuchten Einheiten in drei Gruppen unterteilt werden.

Bei einer Gruppe kam es zunächst zu einem steilen Anstieg der neuronalen Antwort. Bei höheren Lautstärken gingen die Antwortraten in eine Sättigung über. Zum Teil kam es bei hohen Pegeln auch zu einem leichten Ratenabfall. Einheiten dieses Typs werden im Folgenden als "Einheiten mit schmalen Dynamikbereich" bezeichnet. In diese Kategorie wurden die Einheiten allerdings nicht über die Breite ihres Lautstärkedynamikbereichs eingeteilt, vielmehr diente als Entscheidungskriterium die Sättigung der Reaktionsrate innerhalb des Messbereichs. In diese Gruppe fielen 43% der untersuchten Einheiten. Abbildung 3.25 A zeigt die zum Maximum normierten Raten von 46 Einheiten, bei denen über einen Lautstärkebereich von mindestens 70 dB über der Schwelle (dB ü.S.) gemessen werden konnte. In Schritten von 1 dB wurde der mittlere Ratenverlauf für alle Einheiten rekonstruiert. Im Mittel kam es zwischen 30 und 40 dB ü.S. zu einer Sättigung der Antwortraten.

Bei einer weiteren großen Gruppe von Einheiten kam es zu einem kontinuierlichen Ratenanstieg über den gesamten gemessenen Lautstärkebereich. Solche Einheiten werden im Folgenden als "Einheiten mit breitem Dynamikbereich" bezeichnet. Das Auswahlkriterium für diese Einheiten war der fast lineare Anstieg über einen breiten Lautstärkebereich. Zu diesem Typ wurden 49% der untersuchten Einheiten gezählt. Einen Anstieg der Raten über einen Lautstärkebereich von 60 dB ü.S. oder mehr konnte bei 78% dieser Einheiten ermittelt werden. In Abbildung 3.25 B ist der Ratenverlauf von 50 Einheiten dieser Gruppe dargestellt.

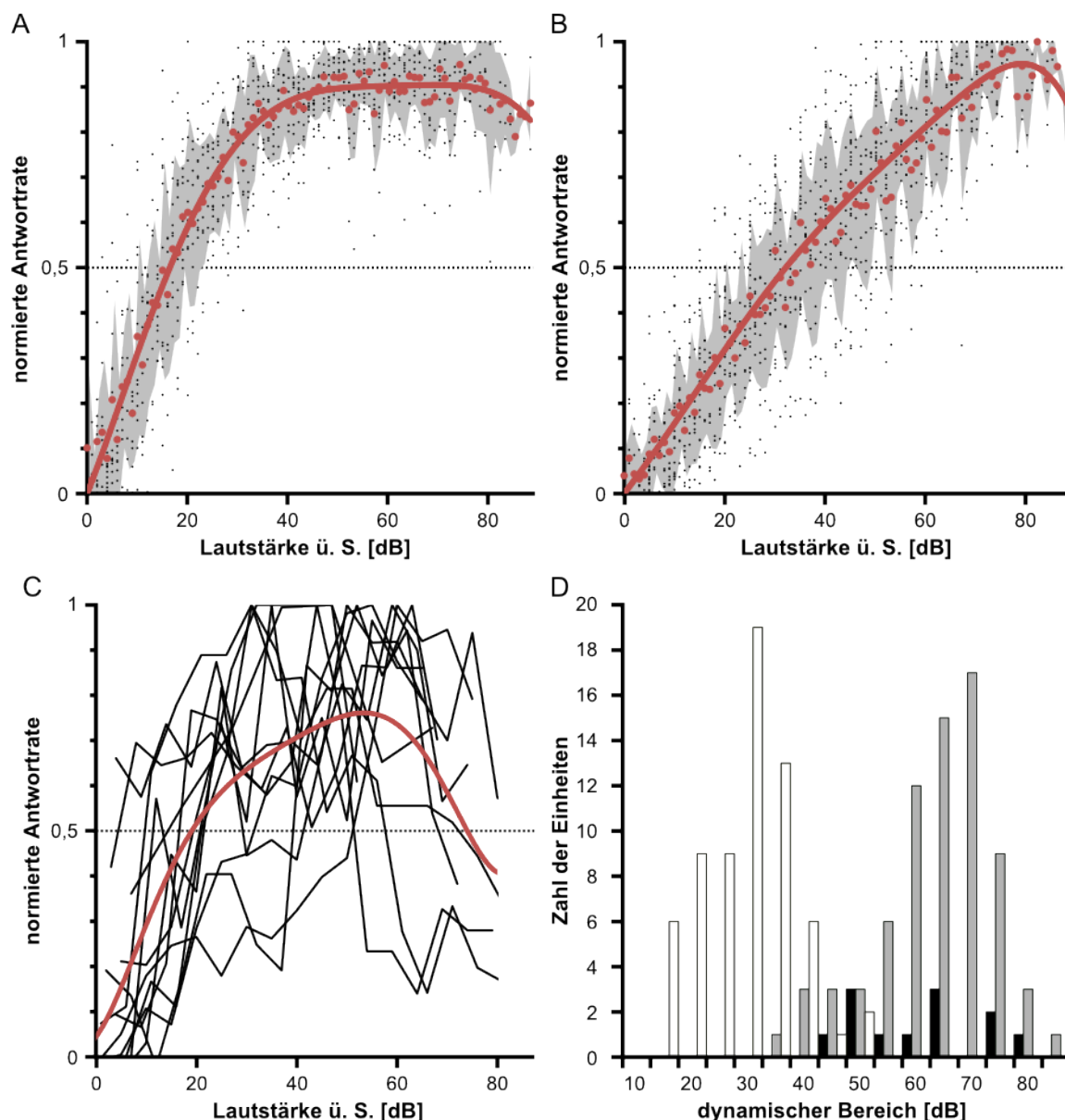


Abbildung 3.25 Lautstärkedynamik bei Reintonstimulation

Anhand ihres Dynamikbereichs für Reintonstimulation bei CF ließen sich drei Typen von Einheiten des IC unterscheiden. Eine Gruppe von Einheiten zeigte eine Dynamik bei steigender Lautstärke nur bis etwa 30 dB über der Schwelle (A, $n=46$, in rot: Mittelwerte und Regression, grau hinterlegt: Standardabweichung). Darüber kam es zu einem Plateau in der neuronalen Antwort und die Raten änderten sich bei weiter zunehmender Lautstärke kaum noch. Diese Gruppe wurde dementsprechend als Einheiten mit schmaler Dynamik klassifiziert. Eine weitere große Gruppe von Einheiten zeigte eine Ratenerhöhung über einen Lautstärkebereich von 70 dB oder mehr oberhalb der Schwelle (B, $n=50$). Bei dieser Gruppe von Einheiten mit breiter Dynamik wurde meist keine Sättigung der Antwortrate im untersuchten Lautstärkebereich gefunden, oder eine Sättigung setzte erst bei sehr hohen Lautstärken ein. Eine kleine Gruppe von Zellen zeigte ein Antwortverhalten mit einem deutlichen Optimum für bestimmte Lautstärken (C, $n=12$). Das Optimum lag bei diesen Einheiten zwischen 30 und 60 dB über der Schwelle. Einheiten mit schmaler und breiter Dynamik wurden in ähnlicher Zahl gefunden (65, bzw. 73 Einheiten) während nur wenige Einheiten ein Lautstärkeoptimum bei ihrer Antwort hatten (12). Die Einheiten mit schmaler Dynamik haben im Mittel einen dynamischen Bereich um 30 dB, die Einheiten mit breiter Dynamik haben im Mittel einen dynamischen Bereich um 70 dB, Einheiten mit Optimum tendieren zu größeren Dynamikbereichen (D, weiß: kleine Dynamik, sättigend; grau: große Dynamik, linearer Anstieg; schwarz: Optimum, Anstieg und Abfall). (In A, B und C gingen nur Einheiten mit einem Messbereich von 70 dB oder mehr über der Schwelle ein, in D alle untersuchten Einheiten: $n=150$)

Zur dritten Gruppe gehörten nur 12 Einheiten (8%). Die Antwortraten von Einheiten dieses Typs stiegen zunächst bei zunehmender Lautstärke an, erreichten einen Maximalwert und fielen dann um mehr als 40% des Maximalwertes ab. Diese Einheiten werden im Folgenden als "Einheiten mit Optimum" bezeichnet. Wie in Abbildung 3.25 C zu sehen, erreichten Einheiten dieses Typs die maximale Antwortrate in einem Lautstärkebereich zwischen 30 und 65 dB ü.S. Insgesamt ist der Ratenverlauf innerhalb dieser Gruppe sehr heterogen, weshalb eine Mittelung nur die Aussage erlaubt, dass es bei diesen Einheiten zu einem Ratenabfall ab etwa 60 dB ü.S. kommt. Als Dynamikbereich wurde sowohl der Bereich ansteigender Raten als auch abfallender Raten gewertet. Daher besitzen diese Einheiten typischerweise einen breiten Dynamikbereich.

Wie vorangehend beschrieben erfolgte die Zuordnung der Einheiten zu den Gruppen nach dem Ratenverlauf bei Stimulation mit steigender Lautstärke. Trägt man die Zahl der Einheiten gegen die Breite des Dynamikbereichs auf, ergeben sich zwei Verteilungsschwerpunkte um 30 dB und 70 dB (vgl. Abbildung 3.25 D). Einheiten mit schmaler Dynamik gruppieren sich um 30 dB, während Einheiten mit breiter Dynamik verteilt um 70 dB lagen. Im Übergangsbereich zwischen 40 und 60 dB durchmischten sich die Gruppen. Einheiten mit Lautstärkeoptimum hatten eine dynamische Ratenänderung über 45 dB bis 80 dB.

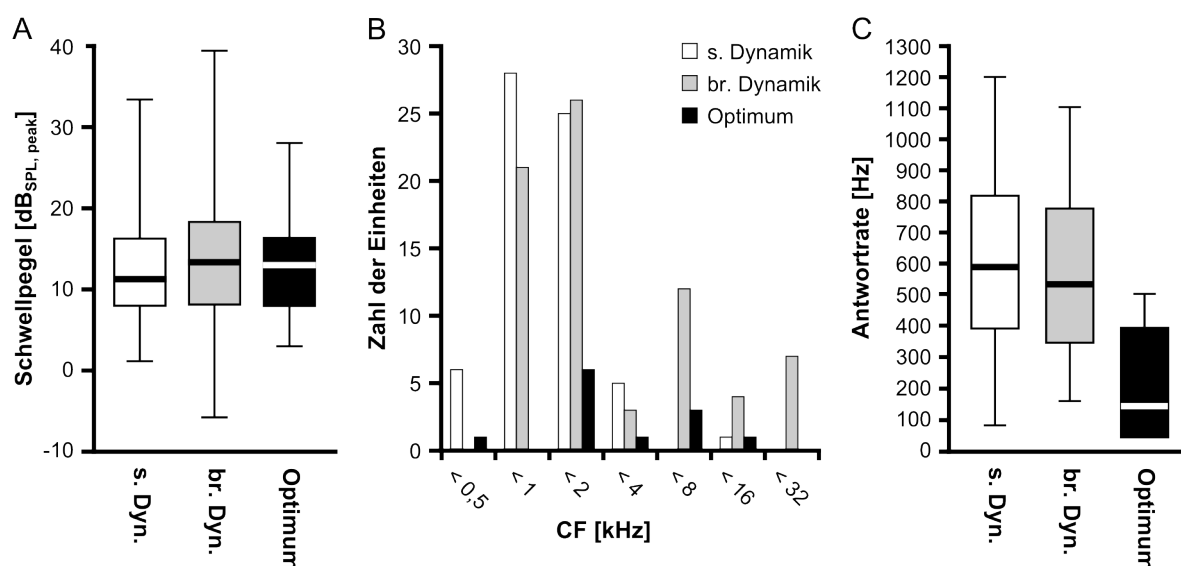


Abbildung 3.26 Charakterisierung der Dynamiktypen

Die Verteilung der gemessenen Lautstärkeschwellen unterschied sich zwischen den Dynamiktypen nicht wesentlich (A). Im CF Bereich zwischen 0,5 und 4 kHz lagen ca. 90% der Einheiten mit einem kleinen Dynamikbereich und ca. 70% der Einheiten mit großem Dynamikbereich (B). Während die übrigen 30% der Zellen mit großem Dynamikbereich CFs über 4 kHz hatten, lagen 9% der Zellen mit schmaler Dynamik bei CFs unter 0,5 kHz. Dieser Unterschied in der CF Verteilung ist hoch signifikant (Zweistichproben-t-Test; $p < 0,001$). 11 der 12 Einheiten mit Lautstärkeoptimum hatten CFs zwischen 1 und 16 kHz. Einheiten mit schmaler und breiter Dynamik unterschieden sich nicht hinsichtlich der maximalen Antwortraten bei Reinton-Stimulation (C). Einheiten mit einem Lautstärkeoptimum hatten i.d.R. niedrigere Raten. (n=150)

Die Verteilung der Lautstärkeschwellen in den drei Gruppen unterschied sich nicht (vgl. Abbildung 3.26 A). Einheiten mit einer großen Dynamik hatten häufiger hohe CFs als Einheiten mit schmaler Dynamik (vgl. Abbildung 3.26 B). 30% der Einheiten mit breiter Dynamik hatten CFs über 4 kHz, in diesem Bereich gab es nur eine Einheit mit schmaler Dynamik. Die Verteilung der CFs der beiden Gruppen überschneidet sich jedoch zwischen 500 Hz und 4 kHz zu einem großen Teil. Einheiten mit einem Lautstärkeoptimum hatten vorwiegend CFs über 2 kHz. Den größten Unterschied zwischen den Dynamiktypen gab es bei der Verteilung der maximal erreichten neuronalen Antwortraten. Während es keinen Unterschied zwischen Einheiten mit breiter und schmaler Dynamik gab, hatten Einheiten mit einem Lautstärkeoptimum in der Regel auffallend niedrige Raten (vgl. Abbildung 3.26 C).

3.5.2 Lautstärkedynamik und Periodizitätsfilter

Die Modulation der Signalamplitude kann einerseits als zusammengesetztes Signal mit mehreren spektralen Frequenzanteilen verstanden werden, stellt aber andererseits, dem Namen ‚Amplitudenmodulation‘ entsprechend, eine zeitliche Änderung der Amplitude einer Trägerfrequenz (f_c) dar (vgl. Abschnitt 2.3.3). Eine Fragestellung war daher, ob es Unterschiede in der Periodizitätsverarbeitung (bzw. Modulationsverarbeitung) zwischen den drei Gruppen mit unterschiedlicher Lautstärkedynamik gibt. Dazu wurde untersucht, welche Typen von Periodizitätsfiltern der Rate und der Synchronisation mit den drei Dynamiktypen verknüpft waren (vgl. Abbildung 3.27).

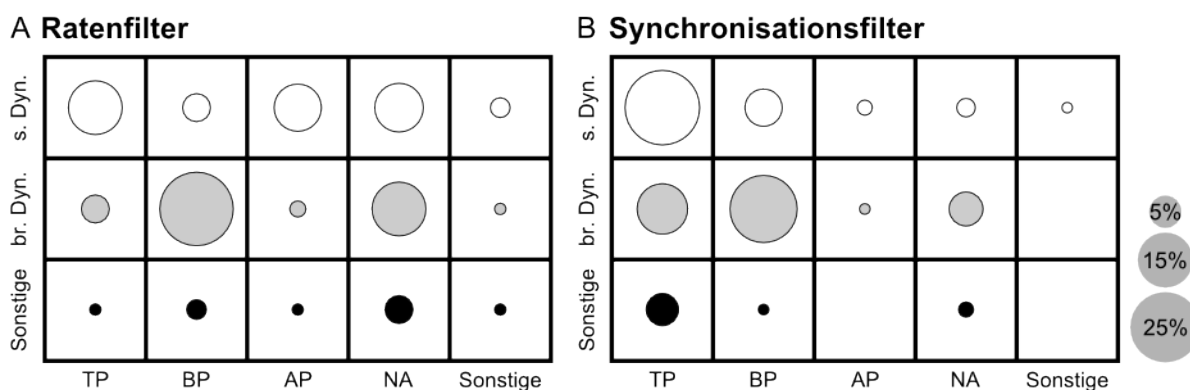


Abbildung 3.27 Rolle der Lautstärkedynamik bei der Modulationsverarbeitung

Die Filtercharakteristiken für die Verarbeitung von Amplitudenmodulationen verteilten sich unterschiedlich auf Einheiten mit schmaler und breiter Dynamik und Einheiten mit Lautstärkeoptimum. Die Ratenfilter (A) von Einheiten mit schmaler Dynamik waren entweder durchlässig für niedrige f_m (TP) oder durchlässig für den gesamten gemessenen f_m Bereich. Daneben traten auch etliche Einheiten ohne Abstimmung auf (NA). Einheiten mit breiter Dynamik waren zu einem ähnlichen Anteil nicht abgestimmt, allerdings waren modulationsabgestimmte Einheiten vorwiegend Bandpassfilter. Einheiten mit einem Optimum waren vorwiegend nicht abgestimmt.

Auch bei der Synchronisationsfiltercharakteristik (B) kamen unter Einheiten mit einer kleinen Dynamik am häufigsten Tiefpassfilter vor, während Einheiten mit einer großen Dynamik meist bandpass-abgestimmt waren. Der zweitgrößte Anteil dieser Einheiten war ebenfalls tiefpass-abgestimmt. Auch unter den Einheiten mit Lautstärkeoptimum traten vorwiegend Tiefpässe auf.

(TP: Tiefpass, BP: Bandpass, AP: Allpass, NA: nicht Abgestimmt; n=150)

Bei allen Dynamiktypen traten alle unterschiedenen Raten-Periodizitätsfiltercharakteristiken auf (vgl. Abbildung 3.27 A). Die Häufigkeitsverteilungen unterschieden sich zwischen den Dynamiktypen. Einheiten mit einer kleinen Lautstärkedynamik ($n=66$) waren zum größten Teil entweder Tiefpässe oder unselektive Allpässe für sinusförmig amplitudenmodulierte Signale (SAMs). Zu dieser Gruppe gehörten 26% aller auf ihre Lautstärkedynamik untersuchten Einheiten ($n=150$). Daneben traten relativ häufig (12%) nicht abgestimmte Einheiten auf. Eine Bandpass-Abstimmung in Verbindung mit einer kleinen Lautstärkedynamik trat nur bei 4% aller untersuchten Einheiten auf. Nur 2% der Einheiten mit schmaler Lautstärkedynamik konnten keiner der genannten Gruppen zugeordnet werden.

Innerhalb der Gruppe von Einheiten mit breiter Lautstärkedynamik ($n=72$) hatten Bandpassfilter den größten Anteil. Von allen untersuchten Einheiten fielen 27% in diese Kategorie. Die zweitgrößte Gruppe bildeten Einheiten ohne Periodizitätsabstimmung (15%). Tiefpassfilter mit einer großen Lautstärkedynamik hatten einen Anteil von 4%, Allpassfilter einen Anteil von 1% an allen untersuchten Einheiten. Sonstige, komplexe Abstimmungen traten ebenfalls nur zu etwa 1% auf.

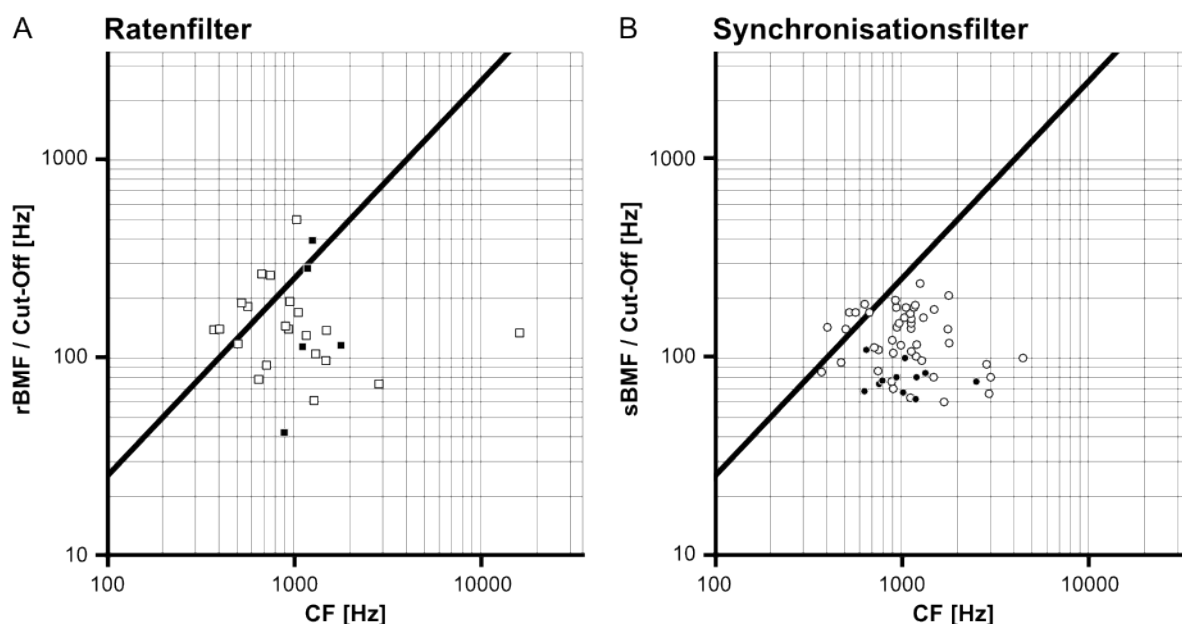
Einheiten mit einem Lautstärkeoptimum ($n=12$) waren zur Hälfte nicht abgestimmt. Ein Viertel der Einheiten zeigte eine Bandpass-Abstimmung. Aufgrund der geringen Zahl von Einheiten mit einem Lautstärkeoptimum machten Einheiten dieses Typs mit einer Bandpasscharakteristik nur ca. 2% aller untersuchten Einheiten aus.

Auch die Synchronisations-Filtercharakteristiken verteilten sich unterschiedlich innerhalb der Dynamiktypen (vgl. Abbildung 3.27 B). Einheiten mit schmaler Lautstärkedynamik waren vorwiegend Synchronisations-Tiefpässe. Diese Kombination trat bei 48 (32%) der untersuchten Einheiten auf. Eine Bandpasscharakteristik zeigten 12 Einheiten (8%). Die übrigen 6 Einheiten mit schmaler Lautstärkedynamik (4%) waren entweder unselektiv (Allpässe oder nicht abgestimmt) für Amplitudenmodulationen oder reagierten komplex.

Einheiten mit breiter Lautstärkedynamik waren vorwiegend bandpass-abgestimmt für Amplitudenmodulationen. Diese Kombination trat bei 39 (26%) der untersuchten Einheiten auf. 22 Einheiten (15%) hatten eine Tiefpass-Charakteristik. Weitere 10 Einheiten (7%) waren nicht synchronisations-abgestimmt.

Unter den 12 Einheiten mit Lautstärkeoptimum waren 9 tiefpass-abgestimmt (6%). Hinzu kamen 1 Bandpass sowie 2 nicht abgestimmte Einheiten. Zusammengefasst war es demnach so, dass innerhalb der Gruppe von Einheiten mit schmaler Dynamik sowohl für die Rate als auch für die Synchronisation die breitbandigen Tief- und Allpässe dominierend waren. 60% der Einheiten mit schmaler Dynamik hatten Raten-Filter dieses Typs und 76% solche Synchronisations-Filter. Einheiten mit breiter Lautstärkedynamik waren dagegen vorwiegend bandpass-abgestimmt. Hier waren es 57% der Raten-Filter und 54% der Synchronisations-Filter.

schmaler Dynamikbereich



breiter Dynamikbereich

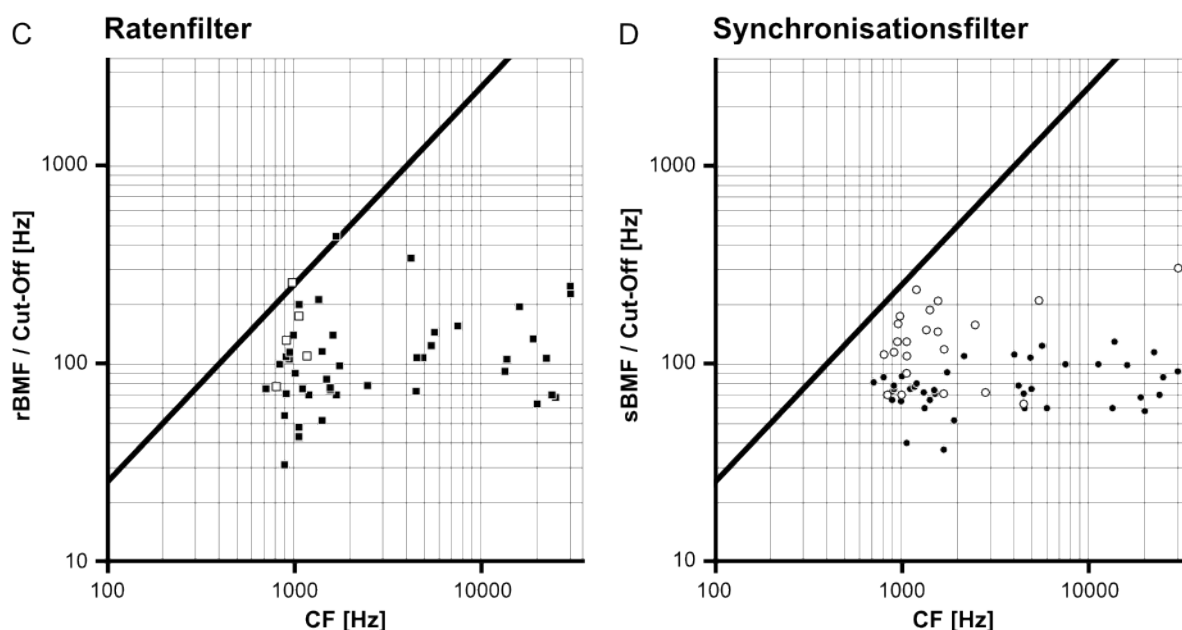


Abbildung 3.28 Verhältnis von BMF zu CF bei verschiedenen Dynamiktypen

In der Auftragung von BMF, bzw. Tiefpass-Grenzfrequenz („Cut-Off“) über CF fallen, wie in Abbildung 3.26 und Abbildung 3.27 beschrieben, die unterschiedliche CF-Verteilungen bei Einheiten mit schmaler (A und B) und breiter (C und D) Dynamik, sowie die unterschiedliche Aufteilung auf Bandpass- (gefüllte Symbole) und Tiefpassfilter (offene Symbole) auf. Des Weiteren fällt auf, dass bei Einheiten mit breiter Dynamik sowohl BMFs als auch Grenzfrequenzen für Raten (C) und Synchronisation (D) kleiner als ein Viertel der CF sind (eingezeichnete Gerade). Dagegen liegen bei Raten- (A) und Synchronisationsabstimmung (B) etliche Grenzfrequenzen sowie eine rBMF über diesem Verhältnis. (A: n=26; B: n=57; C: n=49; D: n=62)

Über Einheiten mit Lautstärkeoptimum ließ sich aufgrund ihres geringen Auftretens kaum eine Aussage treffen. Bezogen auf die Synchronisation schienen sie jedoch vorwiegend Tiefpassfilter zu sein.

Die Auftragung von rBMFs und Grenzfrequenzen von Einheiten mit breiter und schmaler Dynamik gegen ihre jeweiligen CF zeigte ebenfalls Unterschiede zwischen den beiden Hauptdynamiktypen (vgl. Abbildung 3.28). In dieser Darstellung fällt – wie bereits angesprochen – auf, dass Einheiten mit schmaler Lautstärkedynamik vornehmlich CFs unter 2 kHz hatten (Abbildung 3.28 A und B). Zudem traten deutlich mehr Tiefpassfilter als Bandpassfilter auf, wie im vorangehenden Abschnitt beschrieben. Ein Teil der Einheiten mit Raten- oder Synchronisations-Tiefpass-Charakteristik hatten ein Verhältnis von Grenzfrequenz zu CF über $\frac{1}{4}$ (7/19; vgl. Abbildung 3.22, S. 77). Eine rBMF lag ebenfalls bei einem größeren Verhältnis. Die sBMFs von bandpass-abgestimmten Einheiten waren auf niedrigere f_m beschränkt als rBMFs, wobei allerdings nur 4 Ratenbandpässe identifiziert wurden. Die Frequenzverteilung der Raten- und Synchronisations-Tiefpässe war vergleichbar.

Einheiten mit breiter Dynamik hatten vermehrt höhere CFs und Bandpass-Abstimmungen dominierten die Periodizitätsverarbeitung, wie oben gezeigt (Abbildung 3.28 C und D). Bei Einheiten mit breiter Lautstärke-Dynamik kam es nie vor, dass das Verhältnis von BMF bzw. Grenzfrequenz zu CF $\frac{1}{4}$ überstieg. Auch für Einheiten mit breiter Lautstärkedynamik galt, dass sBMFs auf niedrigere f_m beschränkt waren als rBMFs. Die Tiefpass-Grenzfrequenzen deckten bei Raten und Synchronisation einen ähnlichen Bereich ab. Allerdings gab es bei Einheiten mit breiter Lautstärkedynamik nur 4 Einheiten, die eine Raten-Tiefpass-Charakteristik hatten.

3.5.3 Modulationstiefe

Neben der Modulationsfrequenz ist auch die Modulationstiefe (bzw. der Modulationsgrad) ein Parameter, der in Verbindung mit der Schallintensitätsverarbeitung stehen könnte. Die Verarbeitung des Modulationsgrades bei rBMF (bzw. der stärksten phasengekoppelten SAM-Antwort bei Einheiten ohne Bandpass-Charakteristik) wurde an 36 Zellen mit Lautstärken von mehr als 50 dB über der Schwelle untersucht. Zusätzlich konnte die neuronale Verarbeitung des Modulationsgrads bei 27 dieser Zellen noch für leicht überschwellige Lautstärken zwischen 15 und 30 dB betrachtet werden. Eine Unterteilung nach Dynamiktypen wurde nicht vorgenommen. Die Ergebnisse sind in Abbildung 3.29 dargestellt.

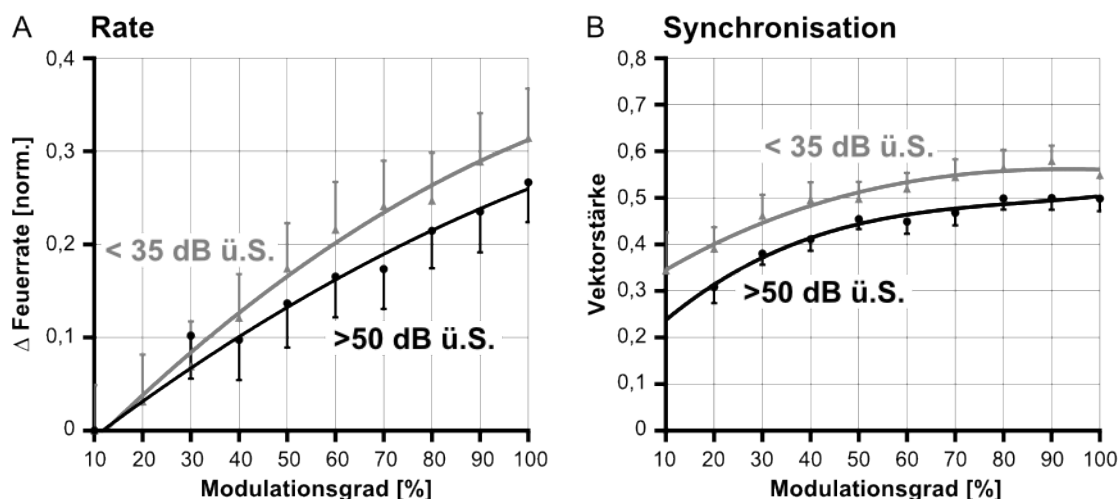


Abbildung 3.29 Raten- und Synchronisations-Codierung des Modulationsgrades

Ähnlich wie die Lautstärke gibt es auch eine Raten- und Synchronisations-Codierung des Modulationsgrades von amplitudenmodulierten Signalen bei rBMF, bzw. der stärksten phasengekoppelten SAM-Antwort bei Einheiten ohne Bandpass-Charakteristik. Wie bei einer Zunahme der Lautstärke stieg die neuronale Antwortrate auch mit zunehmenden Modulationsgrad an (A). Der mittlere Anstieg war bei geringen Lautstärken (grau, < 35 dB ü.S.) etwas steiler als bei hohen Lautstärken (schwarz, > 50 dB ü.S.). Zwischen 10%iger und 100%iger Modulation stieg die Rate um ca. 30% für niedrige Pegel, während es bei höheren Pegeln ca. 25% Steigerung gab. Eine Steigerung der Antwortrate ist aber in beiden Fällen über den gesamten Modulationsbereich zu sehen. Im Mittel war bei den gleichen untersuchten Einheiten eine Zunahme der Synchronisation, gemessen an der Vektorstärke, sowohl für hohe (schwarz), als auch für niedrige (grau) Pegel nur bis zu einem Modulationsgrad von ca. 60% zu erkennen. Danach gingen die Kurven in Sättigung. Die Vektorstärke lag für hohe Pegel nahezu konstant ca. 0,1 unter dem Wert für niedrige Pegel. Eine Codierung des Modulationsgrades über die Rate erfolgt also über den gesamten Modulationsbereich, während die Synchronisation nur Unterschiede für die unteren Modulationsgrade codieren kann. (Grau: n=25; Schwarz: n=36; Die Dynamiktypen der Einheiten wurden nicht ausgewertet)

Eine sinusförmige Modulation des Stimulus bei CF mit steigendem Modulationsgrad führte zu einer Zunahme der Feuerrate bei den untersuchten Zellen (vgl. Abbildung 3.29 A). Bei niedrigen Pegeln nahm die Rate bei einer Änderung des Modulationsgrades von 10% auf 100% um ca. 30% zu. Für höhere Pegel fiel der Anstieg mit nur etwa 25% geringer aus. Insgesamt verlief die Kurve der Ratenänderung für hohe Pegel flacher als für niedrige Pegel. Bei Lautstärken von mehr als 50 dB über der Schwelle hatten Modulationstiefen unter 30% im Vergleich zum unmodulierten Stimulus kaum Einfluss auf die neuronale Feuerrate. Bei niedrigeren Pegeln führte bereits eine Modulationstiefe von 20% zu einer Ratenerhöhung. Zusammenfassend ist festzustellen, dass eine Signalmodulation sowie der Modulationsgrad sowohl bei niedrigen als auch bei hohen Ausgangslautstärken in einen Ratencode übertragen werden.

Einige der untersuchten Einheiten antworteten bereits bei Modulationstiefen von 10% phasensynchron zum amplitudenmodulierten Stimulus (vgl. Abbildung 3.29 B). Eine zuverlässige Synchronisation mit Vektorstärken oberhalb des Rayleigh-Kriteriums trat bei den meisten untersuchten Einheiten erst für Modulationstiefen über 20% auf. Ein Anstieg der Vektorstärke und damit eine zunehmende Synchronisation der neuronalen Antwort mit dem Stimulus war deutlich bis zu einem Modulationsgrad von 60% zu erkennen. Danach flachte

die Kurve ab. Der Kurvenverlauf unterschied sich kaum bei unterschiedlichen Ausgangslautstärke. Allerdings wurden für Lautstärken von mehr als 50 dB über der Schwelle mittlere Vektorstärken erreicht, die um ca. 0,1 unter den Werten für eine Stimulation bei weniger als 35 dB über der Schwelle lagen. Höhere Lautstärken reduzieren also die absolute Synchronisationscodierung des Modulationsgrades. Die Codierung der Modulationsgrade zueinander bleibt aber unabhängig von der Ausgangslautstärke des Signals erhalten. Modulationstiefen von mehr als 60% führen allerdings nicht mehr zu einer deutlich verstärkten Synchronisation.

Bei 9 Einheiten wurden sowohl der Modulationsgrad als auch die Lautstärke bei rBMF in einer Messreihe variiert. In Abbildung 3.30 sind die Messergebnisse für drei dieser Einheiten exemplarisch dargestellt. Die in Abbildung 3.30 A dargestellte Einheit hatte einen kleinen Dynamikbereich und war für amplitudenmodulierte Signale tiefpassabgestimmt. Die Grenzfrequenz der Rate lag bei 91 Hz. Als Modulationsfrequenz wurden 80 Hz bei einer Trägerfrequenz von 350 Hz verwendet. Die Lautstärke wurde in 10 dB-Schritten zwischen der Schwelllautstärke und 50 dB darüber variiert. Die Modulationstiefe wurde in 10%-Schritten von 10% bis 100% variiert. Auch bei Stimulation mit amplitudenmodulierten Signalen war der für Einheiten mit schmaler Lautstärkedynamik typische sättigende Verlauf der Intensitäts-Ratenfunktion zu erkennen. Die Maximalrate 50 dB über der Schwelle war bei einer Modulationstiefe von 100% etwa 25% höher als bei einer Modulationstiefe von 10%. Die stärkste Synchronisation lag bei Lautstärken von 10 dB bis 30 dB über der Schwelle. Eine zunehmende Synchronisation der neuronalen Antwort mit dem Stimulus war für Modulationstiefen zwischen 10% und 70% zu erkennen. Eine weitere Erhöhung des Modulationsgrades führte zu keiner weiteren Verbesserung der Synchronisation. Dieser Verlauf blieb tendenziell auch bei weiter überschwelligen Lautstärken erhalten, jedoch mit geringeren absoluten Vektorstärken. In dem gezeigten Beispiel fällt auf, dass die neuronale Antwortrate in dem Bereich mit der stärksten Synchronisation, 10 dB über der Schwelle, kaum durch den Modulationsgrad beeinflusst wurde.

Das zweite Beispiel (Abbildung 3.30 B) zeigt eine Einheit, die einen großen Dynamikbereich für Reintonstimulation hatte. Bei der Stimulation dieser Einheit wurde die Lautstärke in 10 dB-Schritten von der Schwelle bis zu 60 dB über der Schwelle variiert. Der Modulationsgrad wurde zwischen 10% und 100% in Schritten von 10% variiert. Als rBMF wurden 85 Hz bei einer Trägerfrequenz von 500 Hz bestimmt.

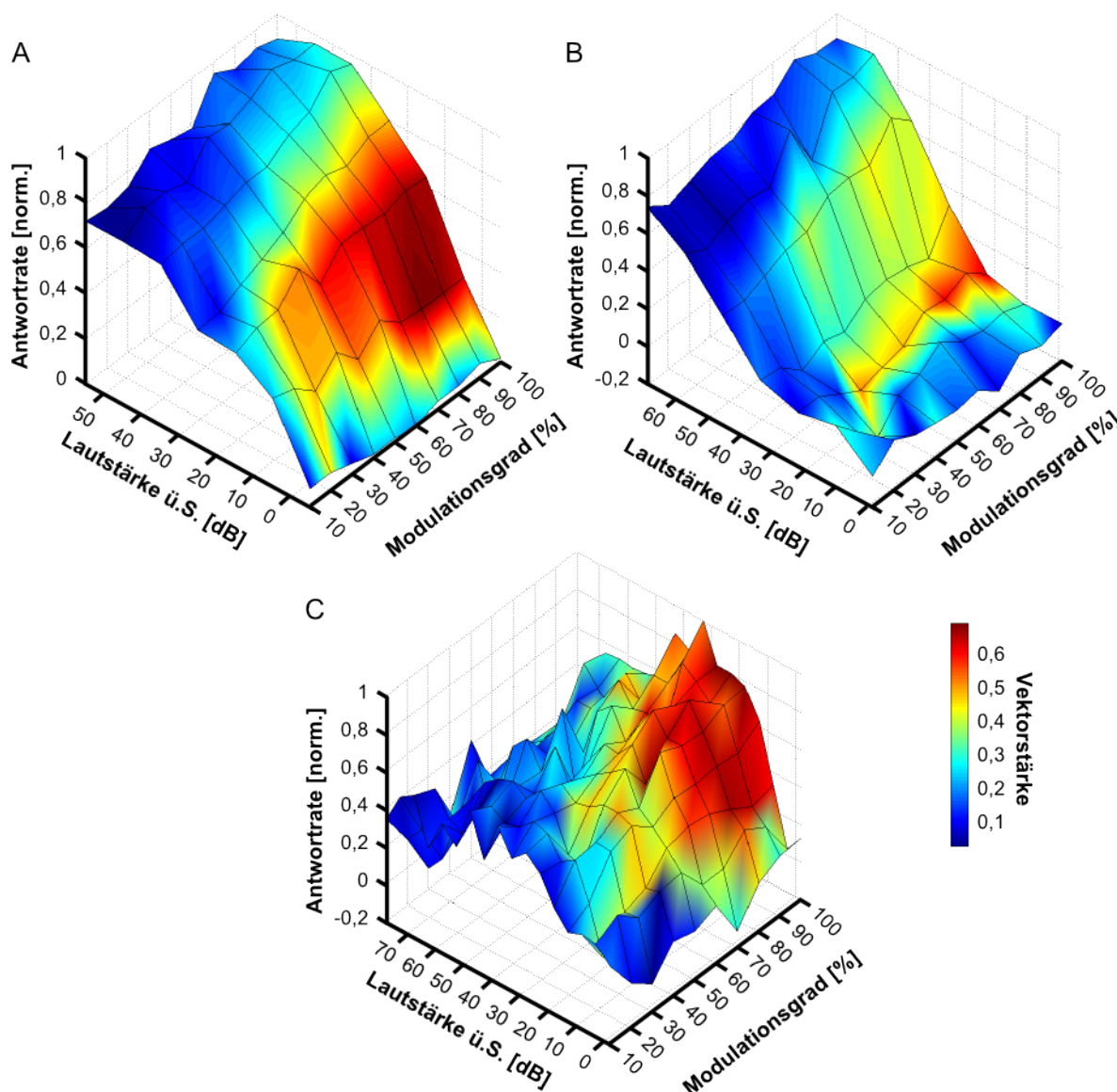


Abbildung 3.30 Verarbeitung von Lautstärke und Modulationsgrad bei BMF

Bei einigen Einheiten wurden Modulationsgrad und Lautstärke festgelegter f_m variiert. Die f_m wurde hierfür so gewählt, dass 30 dB ü.S. eine höhere Antwortrate vorlag als bei Reintonstimulation nach dem Onset bei gleicher Lautstärke. Die drei dargestellten Beispiele zeigen je eine Einheit mit schmäler Dynamik (A), eine Einheit mit breiter Dynamik (B) und eine Einheit mit Lautstärkeoptimum (C) für eine Lautstärkevariation bei fester f_m nahe rBMF bzw. Grenzfrequenz. Der Farbcode steht für die Vektorstärke.

(A: ra05p229 [f_c :350 Hz; f_m : 80Hz]; B: ra02p197 [f_c :500 Hz; f_m : 85Hz]; C: ra03p207 [f_c :750 Hz; f_m : 40Hz])

Die Ratenabstimmung dieser Einheit für Amplitudenmodulationen war vom Bandpass-Typ. Wie schon im vorangehenden Beispiel glich der Raten-Intensitätsverlauf dem bei Reinton-Stimulation insoweit, als über der Schwelle ein Anstieg der Reaktionsrate ohne Sättigung bis zu 60 dB über der Schwelle zu sehen war. Bei einem Pegel von 60 dB über der Schwelle war die relative Änderung der Reaktionsrate mit einer Änderung des Modulationsgrades vergleichbar mit der Änderung bei 50 dB über der Schwelle im vorangehenden Beispiel. Auch hier änderte sich die Antwortrate um etwa 25%. Die höchsten Synchronisationswerte wurden 20 dB über der Schwelle erreicht. Die Änderung der Vektorstärke mit dem

Modulationsgrad unterlag in diesem Beispiel stärkeren Schwankungen, allerdings änderte sich die Vektorstärke bei Modulationstiefen von mehr als 70% bis 80% kaum. Bei weit überschwelligen Lautstärken ließ die Synchronisation insgesamt stark nach. Dennoch lag bis etwa 50 dB über der Schwelle eine relative Vektorstärkenänderung über den Modulationsgrad vor, die vergleichbar zu der relativen Änderung bei 20 dB über der Schwelle war. Die absoluten Werte unterschieden sich jedoch um 0,2 bis 0,3. Auch in diesem Beispiel führte die Änderung des Modulationsgrades im Bereich der stärksten Synchronisation kaum zu einer Änderung der Reaktionsraten.

Das letzte, in Abbildung 3.30 C gezeigte Beispiel stellt die neuronale Antwort einer Einheit dar, die bei Reinton-Stimulation ein Lautstärkeoptimum aufwies. Für diese Einheit wurde die Lautstärke zwischen der Schwelle und 70 dB über der Schwelle variiert. Die Einheit hatte für Amplitudenmodulationen eine Tiefpasscharakteristik der Rate. Die Grenzfrequenz lag bei 50 Hz. Stimuliert wurde mit einer Modulationsfrequenz von 40 Hz bei einer Trägerfrequenz von 750 Hz. Die Ratencharakteristik mit einem Lautstärkeoptimum bei etwa 30 dB über der Schwelle trat bei Stimulation mit Amplitudenmodulation ab einer Modulationstiefe von 60% noch deutlicher hervor. Der Bereich, in dem das Lautstärkeoptimum für die Rate am stärksten ausgeprägt war (20-40 dB ü.S., 60-100% Modulationstiefe), fiel mit dem Bereich der stärksten Synchronisation der neuronalen Antwortrate mit der Modulationsperiode des Signals zusammen. Die Vektorstärke änderte sich dort zwischen 10% und 100% Modulationstiefe um etwa 0,4. Ebenfalls ausschließlich in diesem Lautstärkebereich hatte die Änderung des Modulationsgrades einen Einfluss auf die Antwortrate. Die maximale Ratenänderung zwischen 10% und 100% Modulationstiefe betrug 60%. Dieser Wert war somit deutlich höher als bei den gezeigten Einheiten mit schmaler und breiter Lautstärkedynamik.

Bei den 9 auf die vorangehend dargestellte Weise untersuchten Einheiten hatten 5 eine kleine Lautstärkedynamik, 3 eine große Lautstärkedynamik und nur eine Einheit ein Lautstärkeoptimum. Von den untersuchten Einheiten mit schmaler Lautstärkedynamik waren 2 tiefpass-abgestimmt, eine Einheit hatte eine Allpass-Charakteristik und 2 weitere waren nicht abgestimmt. Zwei der drei Einheiten mit breiter Lautstärkedynamik waren nicht abgestimmt, während eine Einheit eine Bandpass-Charakteristik hatte. Die Einheit mit Lautstärkeoptimum war, wie bereits beschrieben, tiefpass-abgestimmt. Bei den nicht abgestimmten Einheiten erfolgte eine Stimulation mit amplitudenmodulierten Signalen bei der Modulationsfrequenz mit der höchsten gemessenen Rate. Unabhängig vom Abstimmungstypus wurden bei Einheiten mit schmaler und breiter Lautstärkedynamik die höchsten Vektorstärken bei Lautstärken zwischen 10 dB und 30 dB über der Schwelle erreicht.

3.5.4 Raten-Codierung von Lautstärke und Modulationsgrad

Abschließend wurde untersucht, inwieweit die Ratencodierung der Lautstärke und des Modulationsgrades äquivalent sind. Dazu wurden bei jeweils 10 Einheiten mit schmaler Lautstärkedynamik und breiter Lautstärkedynamik die Lautstärken bei rBMF, bzw. der Modulationsfrequenz mit der höchsten Antwortrate bei tiefpass-, allpass- und nicht abgestimmten Einheiten, mit einem Modulationsgrad von 100% um mindestens 70 dB ab Schwelle variiert. Außerdem wurde bei gleichbleibender Modulationsfrequenz und einer Lautstärke von 30 dB über der Schwelle der Modulationsgrad zwischen 10% und 100% variiert. Wie in Abbildung 3.31 dargestellt wurde dann ermittelt, welche Lautstärkeänderung denselben Anstieg der neuronalen Antwortrate bewirkt, wie eine Änderung des Modulationsgrades um 90% bei einer Lautstärke von 30 dB über der Schwelle. Aus dieser Betrachtung ergeben sich Unterschiede zwischen Einheiten mit schmaler Lautstärkedynamik und Einheiten mit breiter Lautstärkedynamik. Bei getrennter Betrachtung hatten Einheiten mit einer kleinen Lautstärkedynamik einen anderen Verlauf der Ratenänderung mit steigendem Modulationsgrad als Einheiten mit breiter Lautstärkedynamik. Einheiten mit schmaler Dynamik zeigten eine Ratensättigung ab etwa 60%. Die relative Ratenänderung von 10% Modulationstiefe zu 100% betrug etwa 25-30% (Abbildung 3.31 A). Im linearen Bereich der Lautstärkedynamik entsprach ein solcher Ratenanstieg einer Änderung der Lautstärke um 10-12 dB (Abbildung 3.31 B, C). Bei Einheiten mit großem Dynamikbereich stiegen die Reaktionsraten über den gesamten Bereich zwischen 10% und 90% Modulationstiefe an. Die relative Ratenänderung betrug dabei im Mittel 40%-45% (Abbildung 3.31 D). Eine solche Ratenänderung konnte auch mit einer Lautstärkeänderung von 30-35 dB im linearen Bereich der Lautstärkedynamik erzielt werden (Abbildung 3.31 E, F).

Der Unterschied zwischen einem kleinen und einem großen Dynamikbereich wirkte sich in den untersuchten Einheiten demnach auch auf die Ratencodierung der Modulationstiefe aus. Einheiten mit einem großen Dynamikbereich codierten auch einen breiten Bereich von Modulationstiefen mit der Feuerrate als Einheiten mit kleinem Dynamikbereich.

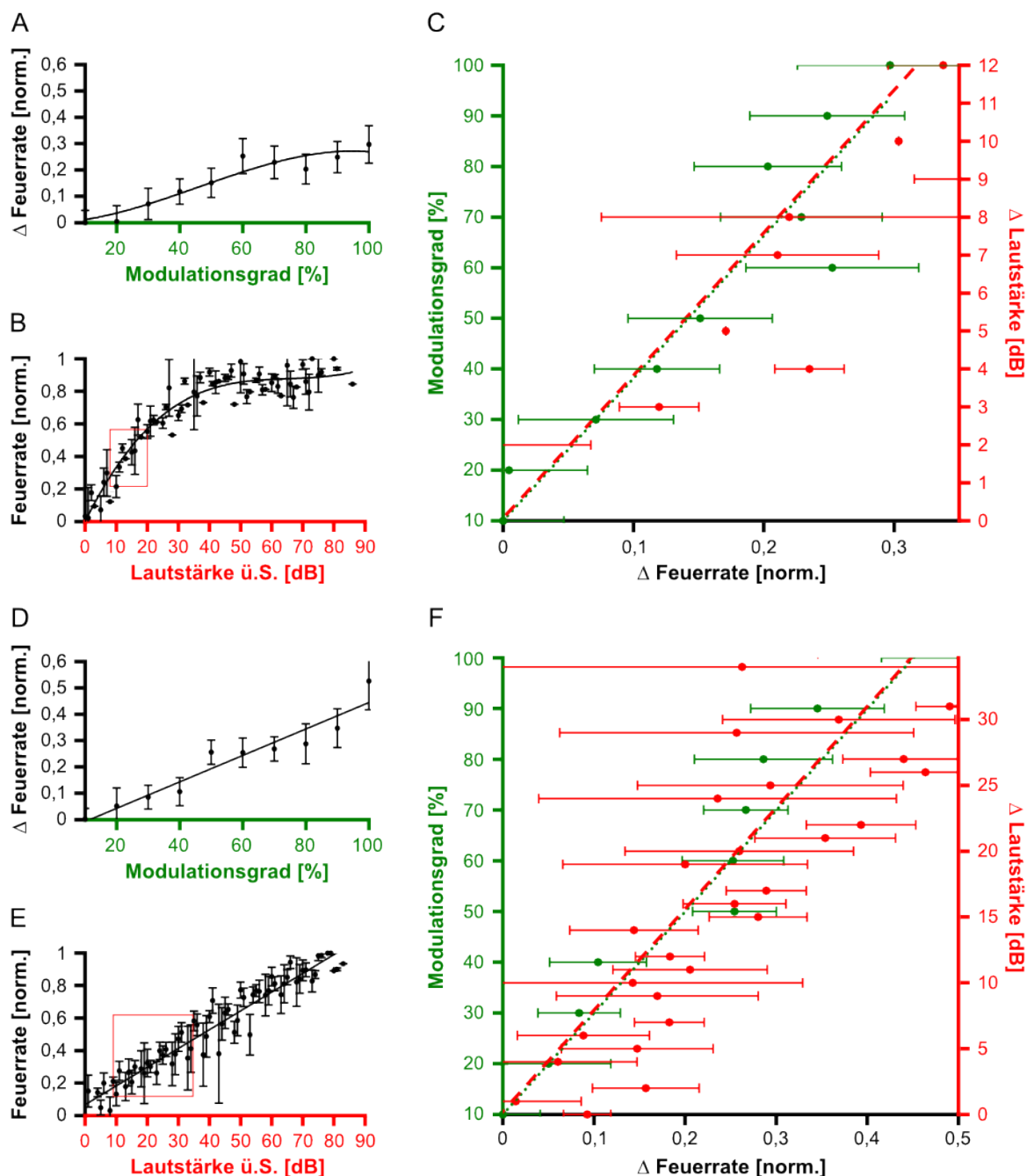


Abbildung 3.31 Lautstärkedynamik und Modulationsverarbeitung

Ähnlich wie die Lautstärke kann die Antwortrate einer Einheit auch den Modulationsgrad eines amplitudenmodulierten Signals codieren. Bei Einheiten mit schmaler Lautstärkedynamik (A-C) führte eine Änderung des Modulationsgrades von 10 zu 100% im Mittel zu einer Ratenänderung von knapp 30% gegenüber dem unmodulierten Signal 30 dB ü.S. (A). Diese Ratenänderung ist vergleichbar mit derjenigen, die durch eine Änderung der Lautstärke hervorgerufen wird (B, rotes Rechteck). Vergleicht man die durch die Änderung des Modulationsgrades hervorgerufene Ratenänderung mit der durch die Lautstärkeänderung hervorgerufenen, so entspricht die Änderung zwischen 10 und 100% Modulationsgrad einer Lautstärkeänderung um ca. 12 dB. Bei Einheiten mit breiter Lautstärkedynamik (D-F) beträgt die mittlere Ratenänderung bei Änderung des Modulationsgrades knapp 50% gegenüber der des unmodulierten Signals 30 dB ü.S. (D). Eine entsprechende Änderung der Antwortrate (E, rotes Rechteck) wird durch eine Lautstärkeänderung um ca. 34 dB hervorgerufen. (A-C: n=11; D-F: n=10)

4 Diskussion

Ein wesentlicher Aspekt der vorliegenden Arbeit ist, dass häufig von mehreren Zellen gleichzeitig abgeleitet wurde. Das Sortieren von Aktionspotenzialen ist bei schlechten Verhältnissen zwischen Hintergrundaktivität und Einzelzelle häufig methodisch aufwendig (Lewicki, 1998). Innerhalb des Messdurchgangs kann es sowohl zu einer Überlagerung von synchronen Aktionspotenzialen benachbarter Einheiten als auch zu einem Rückgang der Signalamplitude einer Einzelableitung im Verlauf der Messungen kommen (Gur et al., 1999). Eine synchrone Überlagerung von Aktivität bei bestimmten Charakteristika des Eingangssignals kann einer gut isolierten Einzelableitung ähneln, vergleichbar mit Summenaktionspotenzialen des Hörnervs. Ein Rückgang der Signalamplitude im Verlauf der Messung würde zu einem Verlust der Ableitung führen. Diese beiden möglichen Fehlerquellen einer Einzelzellanalyse können durch die Auswertung von multizellulärer Aktivität, zusammengefasst zu einer elektrophysiologischen Einheit, vermieden werden. Andererseits gibt es innerhalb des IC starke neuronale Verbindungen, die die Aktivität bestimmen (Fu et al., 2013). Somit kann bei Multizellableitungen nicht klar zwischen Aktivität, die durch Eingänge aus vorangehenden Verarbeitungszentren verursacht wird, und interner Aktivierung unterschieden werden. Biebel (1997) hat gezeigt, dass es sich bei der Hintergrundaktivität im IC in der Regel um 2 bis 3 Zellen handelt, die intrinsisch von einer Einzelzelle aktiviert werden. Damit verbunden ist eine z.T. unterschiedliche Verarbeitung, die bei einer gemeinsamen Auswertung als Multizellaktivität zur Art der neuronalen Antwort beiträgt. So können etwa PSTHs breitere Onset-Reaktionen aufweisen, Abstimmungsbereiche können verändert sein, sofern Hintergrundzellen mehrere intrinsische Verbindungen haben, Synchronisation kann durch ein zeitliches ‚Verwischen‘ der neuronalen Antworten unterschätzt werden und dadurch kann dementsprechend auch die Periodizitätsverarbeitung als schlecht oder nicht abgestimmt bewertet werden. Allerdings wurde bei Biebel (1997) auch beschrieben, dass sich Einzelzellen und Hintergrund etwa bei Aufhebung der Inhibition gleichartig verhalten. Insgesamt werden dort die Unterschiede zwischen Einzelzelle und Hintergrund als „leicht“ eingestuft. Auch bei Langner und Schreiner (1988) wurden einige Unterschiede zwischen Einzel- und Multizellableitungen gezeigt und diskutiert. Bei der Verarbeitung wesentlicher Signalparameter gleichen sich die Antworteigenschaften von Einzelzellen und Multizellableitungen jedoch. Daher wurde in der vorliegenden Arbeit weitgehend auf eine Trennung der Aktivität verzichtet. Wo ein grundlegender Einfluss dieser Herangehensweise auf die Resultate zu vermuten ist, wird der Sachverhalt noch einmal gesondert diskutiert.

4.1 Stereotaktische Daten und Tonotopie

Die Fixierung des Kopfes und die Trepanation wurden bei allen in der vorliegenden Arbeit untersuchten Versuchstieren nach denselben stereotaktischen Vorgaben durchgeführt (vgl. Abschnitt 2.2). Maßgebend für die Positionierung waren dabei die Ergebnisse aus vorangehenden Studien in der Arbeitsgruppe. Vor allem die histologischen Untersuchungen des Mittelhirns von mongolischen Wüstenrennmäusen durch Ochse (2005), die nach den selben Vorgaben operiert worden waren, dienten als methodische Vorlage für die Experimente im Rahmen der vorliegenden Arbeit.

In den chronischen Versuchsreihen, die z.T. über mehrere Monate verliefen, war es nicht möglich, alle Ableitpositionen im *Colliculus inferior* (IC) histologisch zu verifizieren. Zudem ist es schwierig auch nur die Grenzen der größten Untereinheiten des IC (zentraler Kern, externer Cortex und dorsaler Cortex) anhand histologischer Merkmale sicher zu identifizieren (Cant & Benson, 2005, 2006). Daher wurde in der vorliegenden Arbeit auf eine histologische Untersuchung verzichtet. Stattdessen wurde die Zuordnung der untersuchten Einheiten anhand elektrophysiologischer Kriterien, wie Latenz, Schwelle, Abstimmungsgüte und neuronale Antwortmuster, vorgenommen. Allerdings gibt es auch hier weitreichende Überschneidungen zwischen den Untereinheiten des IC (vgl. Syka, Popelár, Kvasnák, & Astl, 2000). Als zuverlässigstes Kriterium wurde ein Anstieg der charakteristischen Frequenz (CF) mit zunehmender Einstichtiefe angenommen, da dieser Orts-Frequenzzusammenhang ein eindeutiges Identifizierungsmerkmal des zentralen Kerns des IC darstellt (Harris et al., 1997; Ryan et al., 1982).

Um zu bestimmen, ob ein tonotoper Anstieg der CF mit zunehmender Einstichtiefe erfolgt, sind allerdings Messdurchgänge mit mindestens drei Messwerten nötig. Daher konnte die direkte Zuordnung zum zentralen Kern des IC nur bei etwa der Hälfte der untersuchten Einheiten (363 von 732) erfolgen (vgl. Abbildung 3.2). Bei den übrigen Einheiten wurde die Zuordnung anhand ihrer relativen Lage zu den eindeutig bestimmbaren Messdurchgängen im selben Versuchstier vorgenommen und zudem anhand ihrer Frequenzabstimmung und weiterer elektrophysiologischer Parameter verifiziert. Der größte Teil der untersuchten Einheiten wurde so dem zentralen Kern des IC zugeordnet. Dennoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass einzelne Einheiten in den vorliegenden Untersuchungen in anderen Untereinheiten des IC lokalisiert waren. Daher wird in dieser Arbeit kein weiterer Bezug auf die Untereinheiten des IC genommen. Es wird allerdings angenommen, dass die gefundenen Resultate spezifisch für den zentralen Kern des IC sind.

Die Rekonstruktion der Form des IC anhand der gewonnenen Messdaten von 20 Versuchstieren (Abbildung 3.3) weicht deutlich von Rekonstruktionen aus histologischen Daten ab (Malmierca et al., 2009; Cant & Benson, 2005). Dies liegt vor allem daran, dass

Abweichungen in der Distanz von der Cortexoberfläche zu den Messpunkten im IC und sonstige anatomische Unterschiede zwischen den Versuchstieren durch eine Normierung auf eine angenommene Frequenzfläche zwischen 0,95 und 1,8 kHz vorgenommen wurde. Eine solch breite Zusammenfassung war nötig, um möglichst viele Messdurchgänge anhand von den ermittelten CFs zuordnen zu können. Allerdings übersteigt der Frequenzumfang dieser angenommenen Frequenzfläche den tatsächlichen Frequenzumfang einer Isofrequenzlamina im ICC, etwa 1/3 Oktave, um das Dreifache (Egorova & Ehret, 2008). Außerdem wurden der dorso-ventrale Winkel der Frequenzlaminae des ICC (etwa 30° von der Vertikalen) sowie die Wölbung der Schichten (Ryan et al., 1982) nicht berücksichtigt. Diese Daten konnten nicht aus den elektrophysiologischen Messungen rekonstruiert werden. Das sich ergebende Bild hat also nur bedingt Aussagekraft für die tatsächlichen anatomischen Verhältnisse innerhalb des IC der mongolischen Wüstenrennmaus. Allerdings kann man anhand der Daten ersehen, dass die meisten Messungen im ICC und damit im Zielgebiet der angestrebten Untersuchungen durchgeführt wurden.

4.2 Neuronale Verarbeitung von reinen Tönen

4.2.1 Form der Abstimmbereiche

Neuronale Antworten des IC können anhand ihrer Abstimmbereiche für reine Töne in verschiedene Typen unterteilt werden. In der vorliegenden Arbeit werden U-, V- und I-Typen sowie komplexe Abstimmungsmuster unterschieden (vgl. Abschnitt 3.2.2). Eine Einteilung von Einheiten des IC in unterschiedliche Reaktionstypen anhand der Form ihrer Abstimmbereiche wurde für etliche Spezies vorgenommen (Chinchilla: Alkhatib, Biebel, & Smolders, 2006; Maus: Egorova, Ehret, Vartanian, & Esser, 2001; Ratte: Hernández, Espinosa, Pérez-González, & Malmierca, 2005; Meerschweinchen: LeBeau, Malmierca, & Rees, 2001; Katze: Ramachandran, Davis, & May, 1999; Fledermaus: Morrison et al., 2014). In diesen Arbeiten reichte die Zahl der unterschiedenen Reaktionstypen von 3 (Ramachandran et al., 2000) bis zu 8 (Alkhatib et al., 2006). Die Anzahl hing von der methodischen Verfahrensweise ab. Vor allem spielten die getrennte Analyse exzitatorischer und inhibitorischer Bereiche sowie der gemessene Lautstärkebereich eine große Rolle. Allen genannten Studien und der vorliegenden Arbeit gemeinsam ist die grobe Unterteilung in V-förmige und nicht V-förmige Abstimmungsbereiche. Diese Einteilung erfasst die grundlegendsten Unterschiede der Abstimmungsbereiche bei der neuronalen Verarbeitung von reinen Tönen (Malmierca, 2004). Betrachtet man nur die in der vorliegenden Arbeit untersuchten exzitatorischen Anteile der Abstimmbereiche, so ähnelt die vorgenommene Einteilung der Unterscheidung bei Alkhatib et al. (2006) am wachen Chinchilla. Hier wurden breite exzitatorische (Typ 1), schmale exzitatorische (Typ 2) und komplexe

Abstimmungsbereiche (Typ 3) unterschieden. Die Charakteristika der Abstimmungskurven in der vorliegenden Arbeit legten eine weitere Unterteilung des breiten Typs in einen spitzen (V-förmig) und stumpfen Typus (U-förmig) nahe. Die anhand der Q-Werte gefundenen Kriterien zur Unterscheidung dieser Typen unterstützen die getroffene Einteilung (vgl. Abbildung 3.6). Allerdings zeigt die Darstellung in Abbildung 3.6 A, dass prinzipiell auch weitere Untertypen vorliegen könnten, die mit den wenigen Stimulus-Wiederholungen (5) und ohne zusätzliche Untersuchung der Inhibition, z.B. durch Mikroiontophorese, nicht verlässlich unterschieden werden können. Es ist ebenfalls denkbar, dass eine andere Trennung zwischen breiten und schmalen Abstimmungsbereichen hätte gewählt werden können. Schließlich besteht auch die Möglichkeit, dass V-, U- und I-Typen aus einem exzitatorischen Grundmuster hervorgehen und durch Inhibition und neuronale Interaktionen in dem IC vorgeschalteten Verarbeitungszentren geformt werden (Palmer et al., 2013). Damit entsprechen die gefundenen Abstimmungsbereiche im Wesentlichen den Erwartungen für Messungen im zentralen Kern des IC. Auch der vergleichsweise geringe Anteil von komplexen Abstimmungskurven (13% der untersuchten Einheiten) deckt sich etwa mit den Befunden von Alkhatib et al. (3,5% für „Multi units“ und 19,6% für „Single units“), LeBeau et al. (2001, komplexe Abstimmung bei 16,2% der Einheiten in Urethan anästhesierten Meerschweinchen) und Egorova et al. (2001, komplexe Abstimmung bei 6,2% der Einheiten in Mäusen unter Ketamin/Xylazin Anästhesie). Aus der bei Urethan-anästhesierten Ratten getroffenen Kategorisierung (Hernández et al., 2005) geht hervor, dass auch hier der Anteil der im Kontext der anderen Veröffentlichungen als „komplex“ zu bewertenden Antwortbereiche bei etwa 16% lag. Lediglich bei der Unterteilung der Antwortbereiche in dezerebrierten Katzen (Ramachandran et al. 2000; Ehret & Merzenich, 1988) kam man mit einem Anteil als komplex zu bezeichnender Antwortmuster von 52% bzw. 47% zu stark abweichenden Ergebnissen. Die Spezies und der experimentelle Ansatz unterschieden sich jedoch stark von denen der vorliegenden Arbeit, wodurch die unterschiedlichen Befunde erklärbar sein könnten.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Ehret & Merzenich (1988) konnte allerdings auch in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass die Abstimmungsgüte mit steigender charakteristischer Frequenz zunimmt (vgl. Abbildung 3.7). Diese allgemeine Zunahme der Abstimmungsgüte könnte auch einen Übergang von U- zu I-förmigen Abstimmungsbereichen darstellen. Dies ist ein Indiz dafür, dass ‚nicht komplexe‘ Abstimmungsbereiche sich in ihrem Ursprung nicht unterscheiden. So wurde eine Verbesserung der Abstimmungsgüte mit steigender CF bereits an einzelnen Hörnervfasern bei der Wüstenrennmaus gezeigt (Ohlemiller & Echteler, 1990). Diese Signalverarbeitung beschränkt sich somit nicht auf den IC.

4.2.2 Verteilung der charakteristischen Frequenzen

4.2.2.1 Frequenzüberrepräsentation zwischen 1 kHz und 2 kHz

Betrachtet man die Verteilung der CFs aller untersuchten Einheiten, so fällt zunächst die deutliche Überrepräsentation von Werten zwischen 1 kHz und 2 kHz auf (vgl. Abbildung 3.8). Etwa 48% aller bestimmten CFs verteilten sich auf diese Oktave, also auf weniger als ein Siebtel des gesamten gemessenen Frequenzumfangs. Diese CF-Verteilung mit der ungewöhnlichen Überrepräsentation tieffrequenter Einheiten ähnelt der in der Studie von Ochse (2005) beschriebenen. Sie wurde unter denselben methodischen Bedingungen durchgeführt wie die vorliegende Arbeit. Das legt nahe, dass der Befund auf dem experimentellen Vorgehen basiert. Die Insertion der Messelektrode in den IC erfolgte von dorsal, durch den tieffrequent abgestimmten Bereich des ICC. Die innerhalb eines Messdurchgangs zuerst auf auditorische Stimulation antwortenden Einheiten waren also in der Regel tieffrequent abgestimmt. Messdurchgänge, bei denen die Einzelmessungen länger dauerten oder die vorzeitig abgebrochen werden mussten, sowie ein häufigerer Verlust von Einheiten im späteren Verlauf der Messsitzungen führten dementsprechend auch zu einem ‚Überschuss‘ an tieffrequenten CFs. Dafür, dass diese Vorgehensweise zur Auswahl von Einheiten mit niedriger CF und damit der Frequenzverteilung beigetragen hat, spricht auch die in Abbildung 3.9 dargestellte Überrepräsentation bestimmter Messtiefen. Dieser methodische Faktor dürfte somit die Überrepräsentation zum größten Teil erklären. Weitere Faktoren die möglicherweise ebenfalls, wenn auch in geringem Maße, zu dem Befund beigetragen haben könnten, werden im Folgenden diskutiert.

Die Frequenzabstimmung einer antwortenden Einheit wurde zunächst mit Hilfe eines nicht lautstärkekalibrierten Frequenzgenerators per Hand bestimmt und dann mit einer groben Frequenz/Intensitätsmessung in fünf Oktaven um die angenommene CF bei 10, 30 und 50 dB_{SPL} verifiziert. Da die Schwelllautstärken für hohe Frequenzen bei adulten Wüstenrennmäusen zum Teil recht hoch sein können (Overstreet et al., 2003), wurden Einheiten mit hoher CF möglicherweise zum Teil nicht erfasst. Diese Erklärung würde allerdings vor allem für sehr hohe Frequenzen (> 30 kHz) zutreffen und scheidet damit wahrscheinlich als Erklärung für die tieffrequente Überrepräsentation (< 3 kHz) aus. Hinzu kommt, dass bei der Wüstenrennmaus das hochfrequente Hörvermögen mit zunehmenden Alter schneller nachlässt, als das tieffrequente (Henry et al., 1980). Nach Henry et al. (1980) setzt eine Degeneration des Hörvermögens der Wüstenrennmaus bereits zwischen dem 3. und 6. Lebensmonat ein, also in dem Zeitraum, in dem in der vorliegenden Arbeit die meisten Untersuchungen durchgeführt wurden.

Zudem ist das Gehör der mongolischen Wüstenrennmaus evolutionär an den natürlichen Lebensraum (Steppe) und die bodennahe, teilweise unterirdische Lebensweise angepasst.

Faktoren, die zu dieser Anpassung beigetragen haben könnten, sind zum einen die spezielle Akustik in unterirdischen Gangsystemen (Lange et al., 2007) und zum anderen eine, wahrscheinlich sekundär bei verschiedenen Gattungen von Wüstenrennmäusen evolvierte, Warnkommunikation durch Fußtrommeln mit einem Intensitätsmaximum bei etwa 1 kHz (Randall & Rogovin, 2000; Lay, 1972). In der Arbeit von Ochse (2005), in der eine ähnliche Häufung von CFs zwischen 1 kHz und 2 kHz gezeigt wurde, wird dieser Bereich auch mit den gemessenen Grundfrequenzen arteigener Vokalisationen in Verbindung gebracht. Auch die Angstrufe neugeborener Jungtiere enthalten zum Teil niedrige Grundfrequenzen bis zu 2 kHz (Lay, 1972). Insgesamt haben diese Einflüsse zu einer, für kleine Nager untypischen, Sensitivität für tieffrequente Signale geführt (Müller, 1996; Lay, 1972).

Regionen mit einer Überrepräsentation bestimmter Frequenzen wurden bisher in verschiedenen Regionen der Hörbahn bei verschiedenen Wirbeltierspezies beschrieben. So wurde eine sogenannte akustische Fovea zum Beispiel in der Cochlea des Graumulls (*Cryptomys hottentotus*; Müller, Laube, Burda, & Bruns, 1992), im *Nucleus laminaris* (homolog zum medialen superioren Olivenkern der Säuger) des neuseeländischen Kiwi (*Tyto alba*; Corfield, Kubke, Parsons, Wild, & Köppl, 2011) und auch im *Colliculus inferior* der großen Hufeisennase (*Rhinolophus ferrumequinum*; Schuller & Pollak, 1979) beschrieben. Eine echte, cochleär angelegte akustische Fovea ist bei der mongolischen Wüstenrennmaus unwahrscheinlich. In der Studie von Müller (1996) lagen allerdings nur etwa 30% der gefunden CF zwischen 0,5 kHz und 2kHz, ein Frequenzbereich, der sich über nur etwa 20% der Basilarmembran erstreckt. Dies stellt zwar eine gewisse Überrepräsentation niedriger Frequenzen dar, allerdings fällt sie deutlich geringer aus als in der vorliegenden Arbeit für den IC festgestellt wurde. Es gibt innerhalb der Familie der Wüstenrennmäuse aber auch Hinweise struktureller Spezialisierungen im weiteren Verlauf der Hörbahn. Zum Beispiel wurden neuroanatomische Besonderheiten im Olivenkomplex verschiedener Rennmausarten beschrieben, die mit einer Hörspezialisierung in Verbindung gebracht werden (Aschoff et al., 1988). Obschon es Hinweise auf eine Verarbeitung tiefer Frequenzen in einem ungewöhnlich großen Bereich des IC bei der mongolischen Wüstenrennmaus gibt (Ryan et al., 1982), wurde eine ausgesprochene akustische Fovea des IC bisher weder postuliert noch gezeigt, und kann daher als Ursache für eine tieffrequente Überrepräsentation ausgeschlossen werden.

4.2.2.2 Diskontinuierliche CF-Verteilung

In der Verteilung der CFs kam es auch außerhalb des überrepräsentierten Frequenzbereichs zu Häufungen von Einheiten bei bestimmten Frequenzen (vgl. Abbildung 3.8). Ähnliche Häufungen von CFs um bestimmte Frequenzen wurden an Katzen (Schreiner & Langner, 1997) und Ratten (Malmierca et al., 2008) gezeigt. In den vorangehend genannten Arbeiten

ergab eine Analyse der Abstände zwischen den gehäuft auftretenden CFs, dass es einen Zusammenhang mit der kritischen Frequenzbandbreite („critical band“, Frequenzgruppe) gibt, also dem Frequenzbereich, innerhalb dessen eine Integration der Schallenergie erfolgt (Egorova & Ehret, 2008). Nach Egorova und Ehret entstehen neuronale Frequenzgruppen und das sich daraus ergebende intensitätsunabhängige Auflösungsvermögen des Hörsystems durch die Verarbeitung im IC. Typischerweise umfassen die Frequenzgruppen - speziesabhängig - etwa 0,7 mm bis 1 mm der Basilarmembran (Ehret & Schreiner, 2005). Der diskontinuierliche Frequenzanstieg entlang der tonotopen Achse des IC bzw. die Häufung von CFs in regelmäßigen Abständen, wie von Schreiner und Langner (1997) und Malmierca et al. (2008) beschrieben, legen nahe, dass eine Frequenzgruppe räumlich innerhalb einer Schicht des IC repräsentiert wird. Daraus ergibt sich, dass die Zahl der Schichten innerhalb des IC mit der Länge der Basilarmembran der jeweiligen Spezies korrespondiert, wie von Malmierca et al. beschrieben. Für die Wüstenrennmaus würde dies bedeuten, dass der ca. 9 Oktaven zwischen 100 Hz und 60 kHz umfassende Hörumfang bei einer Basilarmembranlänge von etwa 11 mm (Müller, 1996) in 11 bis 15 Schichten des IC repräsentiert wird. Eine Frequenzbandschicht des IC hätte damit etwa einen Umfang von 0,6 bis 0,8 Oktaven. Der in der vorliegenden Arbeit ermittelte mittlere Abstand von 0,77 Oktaven passt damit recht gut zu den veröffentlichten Werten (Abbildung 3.8).

Es muss allerdings angemerkt werden, dass in der vorliegenden Arbeit eine diskontinuierliche Frequenzabfolge innerhalb einzelner Messdurchgänge nicht gezeigt werden konnte (vgl. Abbildung 3.2). Im Unterschied zu den zitierten Arbeiten wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht in definierten Tiefschritten entlang des Einstichkanals gemessen. Innerhalb eines Messdurchgangs wurde, soweit möglich, vermieden, benachbarte Einheiten mit ähnlichen CFs zu untersuchen. Daher kann die vermutlich vorhandene Schichtung des IC nur als Gruppeneffekt über alle Messdurchgänge im Ansatz gezeigt werden. Es ist allerdings davon auszugehen, dass sich aufgrund der stark unterschiedlichen Anteile von Einheiten in den einzelnen Frequenzbereichen kein vollständiges Bild ergibt.

4.2.2.3 Antwortschwellen

Die Antwortschwellen der untersuchten Einheiten (vgl. Abbildung 3.10) lagen mit wenigen Ausnahmen leicht über den niedrigsten, die am auditorischen Nerv der Wüstenrennmaus bestimmt wurden (Müller, 1996). Sie folgten gut dem Verlauf der Hörschwelle des Hörnervs, mit ihren charakteristischen Minima und Maxima. Die Schwellen liegen damit in dem von Ochse (2005) beschriebenen Bereich für den IC. Weniger Ähnlichkeit hat der Verlauf mit der Hörschwelle, die in Verhaltensversuchen bestimmt wurde (Ryan, 1976). Innerhalb der Verhaltenshörschwelle lagen die Werte zwischen 10 dB und 15 dB über der in der

vorliegenden Arbeit für den IC bestimmten. Zudem fehlen die, sowohl im Hörnerv als auch im IC charakteristischen, Minima bei 1 kHz, 10 kHz und 22 kHz sowie die erhöhten Schwellen zwischen 2 kHz und 4 kHz. Interessanterweise liegen die Schwellen im primären auditorischen Cortex deutlich über den hier für den IC gezeigten ($>20 \text{ dB}_{\text{SPL}}$; Sugimoto, Sakurada, Horikawa, & Taniguchi, 1997). Die neuronale Lautstärkesensitivität des subcortikalen Hörsystems scheint also auf Ebene einzelner Einheiten deutlich größer zu sein, als die für eine Konditionierung notwendige Wahrnehmungsschwelle.

Die obere Grenze der ermittelten Schwellen liegt etwa 10 dB unter der von Müller (1996) im Hörnerv bestimmten und sogar mehr als 20 dB unter der den höchsten im IC für kontralaterale Stimulation bestimmten (Ochse, 2004; Kitzes & Semple, 1985; Semple & Kitzes, 1985). Besonders auffällig ist das Fehlen von Einheiten mit hohen Antwortschwellen bei hohen CFs. Dies könnte, wie auf Seite 98 beschrieben, am methodischen Vorgehen der vorliegenden Arbeit liegen. Es ist also anzunehmen, dass es bei den untersuchten Einheiten einen systematischen Fehler zugunsten von Einheiten mit niedrigen Antwortschwellen gibt. Folgt man der Einteilung von Egorova et al. (2001), betrifft dies vor allem Neurone mit hohen Schwellen, breiter Abstimmung, vornehmlich phasischen Antworten und asymmetrischen Bereichen lateraler Inhibition, die dort als „Klasse III“ Neurone bezeichnet werden (vgl. auch Egorova & Ehret, 2008). Dieser Neuronentyp kommt vorwiegend in den peripheren Bereichen des IC vor (Ehret et al., 2003; Hage & Ehret, 2003) und hat oft relative hohe CFs (Felix & Portfors, 2007). Diese Interpretation würde auch zu der geringeren Zahl von Einheiten in den Randbereichen des IC (Abbildung 3.1), Fehlen von Einheiten mit niedriger Abstimmungsgüte bei hohen CFs (Abbildung 3.6) und dem niedrigen Anteil von Einheiten mit einer phasischen Stimulusantwort (Abbildung 3.13, s.u.) passen.

Die Neurone der Klasse III machen typischerweise einen Anteil von 20-30% innerhalb des IC aus (Ehret et al., 2003; Hage & Ehret, 2003; Egorova et al., 2001) und etwa 60-70% dieser Neurone haben bei der Maus (untere Hörschwelle vergleichbar mit der Wüstenrennmaus) Antwortschwellen unter $30 \text{ dB}_{\text{SPL}}$, also in einem Bereich, der in der vorliegenden Arbeit zuverlässig detektiert wurden. Es ist also nicht davon auszugehen, dass die mögliche Unterrepräsentation dieses neuronalen Typus großen Einfluss auf die in dieser Arbeit gezeigten Resultate hat.

4.2.3 Zeitliche Verarbeitungsmuster

4.2.3.1 Latenzen

Abzüglich der Schalllaufzeit zwischen Lautsprecher und Trommelfell sowie der Verzögerung durch die Mittelohrtransmission (siehe Abschnitte 3.3.1, Seite 64), wurden 2 ms als kürzeste Latenz zwischen Innenohr und IC ermittelt. Dabei handelt es sich allerdings nur um einen einzelnen Wert. Der Großteil der Werte folgt einer Normalverteilung zwischen 4 und 9 ms (5 bis 10 ms, unkorrigiert; vgl. Abbildung 3.11 B). Unter Berücksichtigung unterschiedlicher Stimulationsbedingungen liegen diese Werte in dem für die Wüstenrennmaus beschriebenen Bereich (Ochse, 2004; Krishna & Semple, 2000; Kitzes & Semple, 1985; Semple & Kitzes, 1985).

Innerhalb eines Frequenzbereichs zwischen 1 kHz und 32 kHz zeigten Latenzen zwischen 8 ms und 4 ms (korrigiert) im Mittel eine Korrelation mit der CF (vgl. Abbildung 3.11 A). Ein solcher Zusammenhang wurde zum Beispiel auch im IC des Meerschweinchens bereits beschrieben (Liu et al., 2006). Liu und Kollegen fanden einen Zusammenhang zwischen Latenz und CF allerdings nur im niederfrequenten Hörbereich des Meerschweinchens. Die Daten wurden dahingehend interpretiert, dass lange minimale Latenzen bei niedrigen Frequenzen auf die längeren Laufzeiten der Wanderwelle auf der Basilarmembran zurückzuführen sind (vgl. auch Evans, 1972). Die von Evans (1972) gezeigte Differenz von etwa 3 ms zwischen apikalen (0,2 kHz) und basalen (30 kHz) Regionen der Meerschweinchen-Cochlea liegt in einem der vorliegenden Arbeit vergleichbaren Bereich (~3 ms zwischen 1 kHz und 32 kHz).

Im auditorischen Cortex der Katze wurde ein Rückgang der minimalen Latenz mit steigender CF gezeigt (Heil, 1997). Ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit im IC gezeigt, kam es zu einer großen Streuung der Latenzen für Einheiten bei gleicher CF. Eine breite Streuung der Latenzwerte tritt in der Säuger-Hörbahn typischerweise im IC auf, da hier zum ersten Mal alle Eingänge aus den unteren Hörbahnstationen zusammentreffen. Die unterschiedlichen Verzögerungen dieser Zentren und der Integration durch Neurone des IC führt vermutlich zu dieser zeitlichen Streuung (Klug et al., 2000). Vom IC ausgehend setzt sich diese Streuung dann fort.

Andere Studien haben gezeigt, dass es vorrangig einen Zusammenhang zwischen der Latenz von Einheiten des IC und der bevorzugten Modulationsfrequenz (BMF) dieser Einheiten gibt (Wüstenrennmaus: Krishna & Semple, 2000; Katze: Langner & Schreiner, 1988; Langner, Schreiner, & Merzenich, 1987). Laut diesen Studien gibt es einen Zusammenhang von CF und Latenz nur in dem Bereich, in dem die Laufzeitunterschiede auf der Basilarmembran zum Tragen kommen. Dementsprechend ist eine Verbindung zwischen

CF und Latenz bei hohen Frequenzen nicht nachzuweisen. Zu einem vergleichbaren Resultat kommt auch Ochse (2005). Der Zusammenhang von Latenz und BMF wurde dort allerdings nicht untersucht. In der vorliegenden Arbeit wurde kein Zusammenhang zwischen Latenz und BMF gefunden.

Dabei ist zu betonen, dass die Latenzen größtenteils über einen weiten Bereich überschwelliger Lautstärken bestimmt wurden. Es wurde für jede Einheit die kürzeste Latenz aus der Frequenzabstimmungskurve bestimmt. Damit lagen die Lautstärken zwischen 30 dB und 70 dB über der jeweiligen Schwelle. Aus diesen Lautstärkeunterschieden resultieren auch Latenzunterschiede, da lautstärkeabhängige Reaktionsraten und Latenz korrelieren (Scherf, 2003; Heil & Neubauer, 2001; Heil & Irvine, 1997; Sanes & Rubel, 1988; Kitzes et al., 1978; Aitkin et al., 1970; Brugge et al., 1969; Aitkin & Dunlop, 1968). Die Änderung der Latenz in der vorliegenden Arbeit könnte also auch ein Resultat von insgesamt niedrigeren Schwellenlautstärken und damit einer Latenzmessung bei stärker überschwelligen Stimuli innerhalb der Frequenzabstimmungskurve hoher CFs sein. Die Vergleichbarkeit der Werte der Latenzänderung in der vorliegenden Arbeit und der für die Meerschweinchen-Cochlea gezeigten (Evans, 1972, s. S. 102) lassen diese Interpretation jedoch unwahrscheinlich erscheinen.

4.2.3.2 Peri-Stimulus-Zeit-Histogramme (PSTHs)

Die neuronalen Antworten der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Einheiten wurden anhand ihrer Peri-Stimulus-Zeit-Histogramme in 6 Gruppen unterteilt (vgl. Abbildung 3.12). Die Einteilung orientierte sich an der vorangehenden Arbeiten (Ochse, 2004; Biebel, 1997; LeBeau et al., 1996). Am häufigsten traten Einheiten mit einem phasisch-tonischen Antwortmuster, mit einer ausgeprägten Stimulusantwort zu Beginn der Reaktion und durchgehend erhöhter Aktivität im Stimulusverlauf („On-Sustained“) auf. Die zweitgrößte Gruppe bildeten Einheiten mit rein phasischen Antworten, mit starker Aktivität zu Beginn der neuronalen Antwort, aber ohne überschwellige Aktivität im Stimulusverlauf („On“). Auch bei Ochse (2005) konnten die meisten Reaktionen diesen Typen zugeordnet werden. Dort wurden allerdings ~20% weniger Einheiten des „On-Sustained“ Typs identifiziert. Stattdessen gab es eine weitere große Gruppe von Zellen mit tonischer Aktivität ohne erhöhte Antwortraten zu Stimulusbeginn. Anhand der Daten dieser Arbeit konnte keine solche Gruppe identifiziert werden. Der Grund hierfür liegt wahrscheinlich darin, dass die Antworttypen auf unterschiedliche Weise bestimmt wurden. In den vorangehend zitierten Arbeiten wurden die PSTH-Typen 15 dB bis 30 dB über der Schwelle mit 30 (Biebel 1997; Ochse 2005) bis 100 (Le Beau et al. 1996) Wiederholungen eines Reintones bei CF bestimmt. In der vorliegenden Arbeit wurden Stimuli von mindestens 30 dB über der Schwelle verwendet. Um bei nur 5 Wiederholungen in den Abstimmkurven eine Aussage

zum PSTH-Verlauf treffen zu können, wurden die gemittelten PSTHs für 3 bis 4 Lautstärkeschritte (20 dB bis 30 dB ü.S.) untersucht. Zudem wurde ein Auswertfenster von 1 ms benutzt. Bei Le Beau und Kollegen erfolgte die Auswertung in 0,5-ms-Fenstern. Daraus ergibt sich im Vergleich eine nur grobe Einteilung. Phasische, phasisch-tonische und rein tonische Antworten gehen von der Schwelle zu überschwelligen Lautstärken ineinander über. Dies ergibt sich aus den Untersuchungen von Nuding, Chen und Sinex (1999) am Chinchilla. Die Messungen dieser Studie wurden bei konstanten 60 dB_{SPL} durchgeführt. Relativ zur Hörschwelle des Chinchilla (Henderson et al., 1969) ergibt sich so die höchste überschwellige Lautstärke bei etwa 2 kHz. In der Studie von Nuding und Kollegen steigt der Anteil phasischer Antwortmuster (dort: „transient“) bis zu 2,3 kHz an und fällt danach wieder ab. Mit dem relativen Anteil tonischer Antwortmuster (dort: „sustained“) verhält es sich umgekehrt. Aus diesen Beobachtungen ergeben sich die Unterschiede in der Verteilung der PSTH-Typen der vorliegenden Arbeit, insbesondere das Fehlen von PSTHs mit einer rein tonischen Charakteristik, und anderer Untersuchungen. Insgesamt entspricht die Verteilung tonischer und phasischer Antworten sowie die geringe Zahl anderer Antwortcharakteristiken den Erwartungen für den IC von (nicht anästhesierten) Nagern.

4.2.3.3 Neuronale Oszillationen

Stimulusunabhängige Oszillationsmuster sind im Gehirn weit verbreitet (Übersicht: Buzsáki, 2006). Im auditorischen System treten nicht-stimulusinduzierte Oszillationen bereits auf Ebene der inneren Haarzellen auf (Camalet et al., 2000). Diese mechanischen, durch Motorproteine angetriebenen (Julicher & Prost, 1996) Oszillationen der Zilienbündel tragen, im Sinne einer stochastischen Resonanz, zur Detektion von Stimuli bei, die eigentlich unterhalb der ‚Rauschschwelle‘ liegen. Oszillationen auf neuronaler Ebene können im IC auch nachgewiesen werden, wenn die Cochlea, und damit die Haarzellen, vollständig fehlen (Schwarz et al., 1993). Auch im intakten Hörsystem sind neuronale Oszillationen im IC gut beschrieben (Galazyuk et al., 2005; Langner et al., 2002; Galazyuk & Feng, 2001a; Klug et al., 2000; Langner & Schreiner, 1988). In Übereinstimmung mit den vorangehend zitierten Arbeiten waren auch die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Oszillationen (vgl. Abschnitt 3.3.3, besonders Abbildung 3.14) weitgehend von Stimulationsfrequenz, Lautstärke und Dauer unabhängig. Am deutlichsten traten sie zu Beginn der Stimulusantwort auf längere Stimuli hervor. Bei Fledermäusen, aber auch bei Fröschen, wird eine funktionelle Bedeutung der Oszillationen in Verbindung mit zeitgenauer Inhibition bei der Abstimmung auf bestimmte Dauern angenommen (Galazyuk et al., 2005; Galazyuk & Feng, 2001b, 2001a). Bei Fledermäusen steht die ‚Intervallabstimmung‘ zusammen mit einer sogenannten „paradoxen Latenzverschiebung“ (PLS, d.h. Abnahme der Latenzen bei höheren Lautstärkepegeln durch Inhibition) im Zusammenhang mit der Spezialisierung zur

Echoortung, während ein vergleichbarer Mechanismus bei Fröschen zur Unterdrückung schwacher Echos beitragen könnte, um Störungen innerhalb der Signalverarbeitung zu eliminieren (Galazyuk et al., 2005).

Bei akustisch nicht spezialisierten Wirbeltieren wurde gezeigt, dass im IC nachweisbare neuronale Oszillationen zur Verarbeitung periodischer Signale beitragen (Langner & Schreiner, 1988; Langner, 1981, 1983). Die Oszillationen sind Bestandteil eines Koinzidenz-Mechanismus (Braun, 2000; De Cheveigné, 2005; Langner, 2005; vgl. auch Abbildung 1.5). Der Ursprung der Oszillationen wird im *Nucleus cochlearis* angenommen (Bahmer & Langner, 2006b, 2006a). Eine Gemeinsamkeit der Oszillationen, die bei Katze (Langner & Schreiner, 1988) und Perlhuhn (Langner, 1983) gezeigt wurden, ist, dass sie bevorzugt in Intervallen auftreten, die Vielfache von 0,4 ms sind. Dieser Wert korrespondiert ebenfalls mit Diskontinuitäten, die in psychoakustischen Experimenten bei der Wahrnehmung von Tonhöhen amplitudenmodulierter Signale gefunden wurden (Langner, 1981). In Simulationen konnte gezeigt werden, dass die Resultate gute Übereinstimmungen mit experimentell gewonnenen Daten zur Tonhöhenverarbeitung zeigen, wenn 0,4 ms als minimale synaptische Verzögerung in die Modellierung von Chopper-Neuronen (vgl. 13 f.) eingehen (Bahmer, 2007; Bahmer & Langner, 2006b, 2007). Der Wert von 0,4 ms ist bei verschiedenen Spezies für das auditorische System, welches die schnellste Verarbeitung innerhalb des Säugerhirns liefert, belegt (Bahmer, 2007; Taschenberger & Gersdorff, 2000). In dieser Arbeit wurde nur eine schwache Verbindung zwischen den ermittelten Oszillationsintervallen und Vielfachen von 0,4 ms gefunden (vgl. Abbildung 3.16). Lediglich die beiden ersten Maxima innerhalb der Verteilung entsprechen etwa 0,8 ms und 1,2 ms, also dem Zwei-, bzw. Dreifachen von 0,4 ms. In diesem Bereich bis 1,5 ms liegen die meisten Werte (>75%). Weitere Anhäufungen von Werten bei ganzzahligen Vielfachen von 0,4 ms lassen sich möglicherweise daher nicht zeigen. Es fallen einige kleinere Akkumulationen von Werten bei 0,25 ms auf. Hierbei könnte es sich um ein Artefakt der Auswertung handeln, da dort mit einer Zeitauflösung von 0,05 ms gearbeitet wird. Es ist auch denkbar, dass es sich um zufällige Häufungen handelt. Aufgrund der geringen Zahl von Werten oberhalb von 1,6 ms lässt sich hier keine weitere Aussage treffen.

4.3 Periodizitätsanalyse

4.3.1 Neuronale Periodizitätsfilter im IC

4.3.1.1 Filtertypen

Die Periodizität eines Signals („Signalumhüllende“) kann grundsätzlich anhand der neuronalen Antwortrate oder durch den Grad der Synchronisation der neuronalen Antwort mit der Signalperiode bestimmt werden. Eine Ratencodierung, im Sinne einer Erhöhung der neuronalen Rate bei bevorzugten Signalperioden, kann teilweise im Konflikt mit der Ratencodierung der Signalamplitude stehen. Dennoch kommt es im Verlauf der aufsteigenden Hörbahn zu einem Übergang von einer reinen Synchronisationsübertragung der Signalperiode im auditorischen Nerv zu einer überwiegenden Ratencodierung im auditorischen Cortex (Atencio & Schreiner, 2012; Eggermont, 2002; Frisina, 2001; Schulze & Langner, 1997; Epping & Eggermont, 1986). Einheiten des IC zeigen sowohl eine Ratencodierung der periodischen zeitlichen Signalstruktur, als auch eine Synchronisationscodierung (Joris et al., 2004; Langner et al., 2002; Shaduck Palombi et al., 2001; Krishna & Semple, 2000). Dies wurde auch in der vorliegenden Arbeit gezeigt (vgl. Abschnitt 3.4.1.).

Bei Stimulation mit sinusförmig amplitudenmodulierten Signalen (SAMs), bei denen die Modulationsfrequenz die Signalperiode bestimmt, konnten sowohl anhand der Raten-Modulationstransferfunktionen (rMTFs) als auch anhand der Synchronisations-Modulationstransferfunktionen (sMTFs) Einheiten bestimmt werden, die bei einer Modulationsfrequenz die höchste Reaktionsrate, bzw. die stärkste Synchronisation zeigten. Solche Bandpassabstimmungen waren die häufigste Filtercharakteristik für die neuronalen Antwortraten. Bei den Synchronisationsabstimmungen traten deutlich häufiger Einheiten mit einer Tiefpasscharakteristik auf. Diese grundlegende Verteilung wurde im IC verschiedener Spezies nachgewiesen (Joris et al., 2004; Ochse, 2004; Frisina, 2001; Biebel, 1997).

Der Anteil bandpassabgestimmter Einheiten variiert allerdings deutlich zwischen verschiedenen Studien. So liegen die Literaturwerte für den Anteil von Bandpass-Einheiten im IC bei der Ratenabstimmung zwischen etwa 27% (Walton et al., 2002) und etwa 70% (Langner & Schreiner, 1988). Am häufigsten wurden Werte zwischen 40% und 45% genannt (Krishna & Semple, 2000; Biebel, 1997; Rees & Palmer, 1989). Damit lag der in der vorliegenden Arbeit gefundene Anteil von Bandpassfiltern bei der Ratenabstimmung von 33% innerhalb der bisher berichteten Werte, wenn auch im unteren Bereich. Sie passen zu dem Wert von 32% Bandpassabstimmung, der für Wachableitungen am Chinchilla berichtet wird (Langner et al., 2002). Dort wird der methodisch bedingt häufig große Abstand zwischen den untersuchten Modulationsfrequenzen (50 Hz) als mögliche Ursache für die

vergleichsweise niedrige Zahl von Bandpässen genannt. Dies war in der vorliegenden Arbeit bis zu Modulationsfrequenzen von etwa 600 Hz nicht der Fall. Erst bei höheren Modulationsfrequenzen gab es Messabstände von 50 Hz und mehr.

Das durchschnittliche Alter der Versuchstiere, bezogen auf den Lebenszyklus der jeweiligen Spezies, hat ebenfalls einen Einfluss auf die relative Verteilung von Bandpässen und anderen Abstimmungstypen. So berichten Walton und Kollegen (2002) für die Maus, dass bei älteren Tieren (24-28 Monate p.n.) das Verhältnis zwischen Raten-Bandpässen und Raten-Tiefpässen nahezu ausgeglichen ist (27% zu 26%), während bei jungen Tieren (2-4 Monate p.n.) Bandpässe deutlich überwiegen (42% zu 19%). Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Wüstenrennmäuse, die eine mit Mäusen vergleichbare Lebenserwartung haben, waren zwischen 3 und 7 Monate alt (vgl. Abschnitt 2.1). Daher ist das Alter der Versuchstiere als Ursache für den relativ niedrigen Anteil von Bandpässen wahrscheinlich kein relevanter Faktor.

Ein Grund für den relativ niedrigen Anteil von Bandpass-abgestimmten Einheiten in dieser Arbeit ist möglicherweise eine zu niedrig gewählte Stimulationslautstärke. Die MTF wurde in den meisten Fällen bei einer Lautstärke von 30 dB über der Schwelle gemessen. In früheren Studien wurde gezeigt, dass sich die Filtercharakteristik einer Einheit in Abhängigkeit von der Lautstärke ändern kann. Demnach zeigen einige Einheiten bei niedrigen Pegeln eine Tiefpass-Charakteristik, die sich für höhere Pegel zu einer Bandpass-Charakteristik wandelt (Zschau, 2006; Frisina, 2001; Rees & Møller, 1987). Das könnte erklären, warum Einheiten, die potenziell eine Bandpassabstimmung hatten, aufgrund des rMTF-Verlaufs bei geringen Lautstärken als Tiefpässe oder, abhängig von der höchsten untersuchten Lautstärke, als nicht abgestimmt (inkl. All-Pass) eingeordnet wurden. Dafür, dass die Zuordnung der Filtercharakteristik in der vorliegenden Arbeit durch die Stimulationslautstärke beeinflusst wurde, und nicht eine Besonderheit der mongolischen Wüstenrennmaus darstellt, spricht, dass in einer vorangehenden Arbeit mit dem gleichen Tiermodell und unter vergleichbaren Versuchsbedingungen (Ochse, 2004) ein wesentlich höherer Anteil von Bandpässen (53%) bestimmt wurde und Tiefpässe sowie nicht abgestimmte Einheiten entsprechend einen geringeren Anteil an der Gesamtverteilung hatten. Auch die Abweichung zu den von Schreiner und Langner (1988) im IC von Katzen gewonnenen Daten könnte so erklärt werden. Dort wurde die Stimulationslautstärke für SAMs auf bis zu 60 dB ü.S. angehoben. Für diese Studie hatten von 536 Multi- und 236 Einzelzellableitungen alle irgendeine Form der Raten-Abstimmung gezeigt. Es wurden 58% der Multizellableitungen als neuronale Bandpassfilter für eine bevorzugte Modulationsfrequenz (BMF) klassifiziert.

In der vorliegenden Arbeit wurden 52% der Einheiten als Synchronisations-Tiefpässe und 34% als Synchronisations-Bandpässe kategorisiert. Diese Anteile passen gut zu den bei Langner und Schreiner (1988) gefundenen von 48%, bzw. 33% und den bei Ochse (2004)

berichteten Anteilen von 42% bzw. 30%. In anderen Arbeiten ist zwar der Anteil von Synchronisations-Bandpässen vergleichbar (Biebel 1997: 40,9%; Langner et al. 2002: 36%), der Anteil der Tiefpässe weicht jedoch erheblich nach unten ab (Biebel 1997: 13,6%; Langner et al. 2002: 19%). In wiederum anderen Studien wich der Anteil von Bandpässen in stärkerem Maße als der Anteil von Tiefpässen von dem in dieser Arbeit gezeigten ab, (Nelson & Carney, 2007: 42% sTP, 49% sBP).

Im Rahmen dieser Arbeit ließ sich nicht klären, warum die Daten für Raten- und Synchronisationsfilter von den Befunden früherer Arbeiten abweichen. Es ist anzunehmen, dass unterschiedliche Faktoren, wie etwa der Anteil von Einzel- und Multizell-Ableitungen, Einteilungskriterien für die Filtertypen, die verwendete Stimulationsart, die Lautstärke, das verwendete Tiermodell, eine Verwendung von Anästhetika, mögliche Tendenzen in der Auswahl der untersuchten Einheiten und ähnliches mehr, die Synchronisation und die Rate der beobachteten neuronalen Antworten in unterschiedlicher Weise beeinflussen. Hinzu kommen noch mögliche individuelle Unterschiede zwischen den untersuchten Versuchstieren bei der Ausprägung bestimmter Merkmale. Solche individuellen Unterschiede auditorischer Verarbeitung können altersbedingt sein (Heil et al., 1995) oder auch auf einer interindividuellen Varianz der Merkmalsausprägung beruhen (Wetzel et al., 1998). Interindividuelle Unterschiede können das Verhalten beeinflussen (Carlson & Glick, 1989) was ein Indiz dafür ist, dass sie auch zu einer unterschiedlich ausgeprägten Verarbeitung und damit auch einer unterschiedlichen Wahrnehmung beitragen. Möglicherweise hat so auch die Verteilung der Filtertypen sowie der jeweilige Anteil einer ‚Periodizitäts-Codierung‘ durch Rate oder Synchronisation einen Einfluss auf die Wahrnehmung periodischer Signale. So könnte es auch bei anderen Säugern ähnliche individuelle Wahrnehmungsunterschiede geben, wie die beim Menschen bekannte Unterscheidung in Grund- und Obertonhörer (Schneider et al., 2005b; Wengenroth et al., 2010; vgl. auch Abschnitt 1.6). Eine Wahrnehmung, die dem „Grundtonhören“ äquivalent wäre, setzt u.U. einen größeren Anteil von Bandpass-abgestimmten Neuronen voraus, als eine Obertonpräferenz, bei der die Wahrnehmung auf höheren Harmonischen basiert, die in der Cochlea eine vollständig frequenz aufgelöste Erregung erzeugen. Daher sollte die Verteilung der Filtertypen bei jedem einzelnen Versuchstier untersucht werden, um mögliche Unterschiede zwischen den Individuen identifizieren zu können. Ein Vergleich der Daten verschiedener Versuchstiere mit einer vergleichbareren Anzahl von untersuchten Einheiten in Verbindung mit Verhaltensversuchen, bei denen auf eine Grund- oder Obertonpräferenz bei der Verarbeitung komplexer Signale getestet wird, könnte mehr Aufschluss über diese Vermutung geben.

In der vorliegenden Untersuchung gab es einen relativ hohen Anteil von Einheiten ohne Raten-Abstimmung bei Schallpegeln von 30 dB über der CF Schwelle, mit insgesamt

niedrigen Reaktionsraten (ca. 30% „No-Pass“ rMTFs, s. S. 72 f.). Solche Einheiten wurden in anderen Studien häufig als „nicht antwortend“ („non-responsive“) ausgeschlossen. Daher ist es sinnvoll, vorrangig das Verhältnis der beiden Hauptfiltertypen zueinander zu betrachten. Diese relativen Häufigkeiten innerhalb der Synchronisations- und Ratenfilter sind etwa vergleichbar mit denen, die zum Beispiel bei der Ratte gefunden wurden (Shaddock Palombi et al., 2001). Dort überwogen bei adulten Tieren für die Rate auch die Bandpässe in etwa einem Verhältnis von 2:1, und für die Synchronisation überwogen die Tiefpässe gegenüber den Bandpässen in ähnlichem Maße. Diese Verteilung ähnelt der in der vorliegenden Arbeit gefundenen. Die in dieser Arbeit ermittelten Anteile der hauptsächlich auftretenden Periodizitätsfilter-Typen bewegen sich insgesamt im gleichen Rahmen, wie die in vergleichbaren Studien beschriebenen Verteilungen.

4.3.1.2 Beziehung zwischen Raten- und Synchronisationsfiltern

In der vorliegenden Arbeit hatten Einheiten zum Teil unterschiedliche Filtercharakteristiken für Synchronisation und Rate (vgl. Abbildung 3.20 B). Dieser Befund ist von der Wüstenrennmaus bereits bekannt (Heil et al., 1995). Die beiden Hauptabstimmungstypen dieser Arbeit sowohl für die Rate als auch für die Synchronisation sind Tief- und Bandpässe. Während Raten-Tiefpässe auch vorwiegend Synchronisations-Tiefpässe waren, hatten Raten-Bandpässe zum Teil auch eine Synchronisations-Tiefpass-Charakteristik. Umgekehrt waren Synchronisations-Bandpässe meist auch Raten-Bandpässe oder hatten keine Abstimmungscharakteristik. Synchronisations-Tiefpässe waren am häufigsten auch Raten-Tiefpässe, allerdings lag ebenfalls oft eine Bandpassabstimmung vor, oder es lag keine Ratenabstimmung vor. Daraus geht hervor, dass in der vorliegenden Arbeit insgesamt häufiger eine Form von Synchronisationsabstimmung gefunden wurde als eine Ratenabstimmung. Bei Heil und Kollegen (1995) waren ebenfalls Band- und Tiefpässe die häufigsten Filtertypen, allerdings verteilten sich die Raten-Tiefpässe auf Synchronisations-Tief- und Bandpässe. In ihre Untersuchung flossen die Daten von sehr jungen (13 Tage p.n.) und adulten (160 Tage p.n.) Tieren ein, während in der vorliegenden Arbeit ausschließlich adulte (> 120 Tage p.n.) Tiere verwendet wurden. Diese unterschiedliche Alterszusammensetzung kann allerdings die genannten Unterschiede nicht erklären, da Heil und Kollegen zeigten, dass Neurone des IC von adulten Tiere sowohl für die Synchronisation als auch für die Rate am häufigsten eine Bandpass-Abstimmung haben. Weitere Unterschiede zwischen den beiden Arbeiten liegen in den verwendeten Ableitmethoden. Während in der vorliegenden Arbeit von wachen Tieren abgeleitet wurde, erfolgten die Ableitungen bei Heil et al. unter Ketamin-Xylazin-Anästhesie. Außerdem wurden von Heil et al. auch tiefe Modulationsfrequenzen von 10 Hz, teilweise bis 5 Hz, untersucht. In der vorliegenden Arbeit lag die niedrigste Modulationsfrequenz bei 30 Hz. Es könnte sein, dass

diese Unterschiede sich auf die messbare Verteilung von Filtercharakteristiken, bzw. auf die Einteilung in Filtercharakteristiken der untersuchten Einheiten auswirken. Zum Beispiel kann in der vorliegenden Arbeit keine Aussage über mögliche Band oder Tiefpassfilter unter 30 Hz getroffen werden. Ohne einen direkten Vergleich der verwendeten Methoden lassen sich die Ursachen für die z.T. unterschiedlichen Befunde jedoch nicht mit Sicherheit feststellen.

4.3.1.3 Bevorzugte Modulationsfrequenzen (BMFs)

Die bevorzugten Modulationsfrequenzen (BMFs) der in dieser Arbeit untersuchten bandpass-abgestimmten Einheiten waren im Mittel für die Synchronisation tieffrequenter als für die Rate (vgl. Abbildung 3.21 A). Raten-Bandpässe hatten im Mittel eine BMF von etwa 140 Hz, während die mittlere BMF für Synchronisations-Bandpässe bei etwa 80 Hz lag. Diese Verteilung der BMFs ist ähnlich wie zuvor an narkotisierten Wüstenrennmäusen gezeigt (Heil et al., 1995). Ochse (2004) zeigte an wachen Wüstenrennmäusen, dass die sBMF etwa $\frac{3}{4}$ der rBMF entspricht ($sBMF = 0,72 \text{ rBMF}$). Auch Daten vom Chinchilla zeigen, dass die BMF für Ratenfilter im Mittel höher sind als die von Synchronisationsfiltern (Langner et al., 2002). Dort wurden 35% der rBMFs oberhalb von 400 Hz bestimmt, während 90% der sBMFs unter 200 Hz lagen. Ähnliches gilt auch für Daten von Mäusen (Walton et al., 2002), Katzen (Langner & Schreiner, 1988) und Primaten (Müller-Preuss et al., 1994). Tendenziell sind sBMFs auch auf Ebene des primären auditorischen Cortex verschiedener Säugerarten niedriger als rBMFs (Joris et al., 2004). Dies ist vor allem deshalb interessant, weil in der menschlichen Wahrnehmung (psychophysikalisch) Signale mit langen Perioden ($\sim 4 \text{ Hz}$ - 20 Hz) als fluktuierend, im mittleren Periodenbereich ($\sim 15 \text{ Hz}$ - 200 Hz) als „rau“ und bei mittleren bis kurzen Perioden ($\sim 30 \text{ Hz}$ - 800 Hz) mit einer Tonhöhe entsprechend der Signalperiode wahrgenommen werden (Joris et al., 2004). Die einzelnen Bereiche können als Resultat einer Synchronitäts-Codierung (lange Perioden, niedrige Frequenzen), einer Raten-Codierung (kurze Perioden, hohe Frequenzen) und einer Mischung dieser Codierungs-Modi verstanden werden. Es ist in diesem Zusammenhang auch auffällig, dass die Grenzfrequenzen tiefpasstabgestimmter sMTFs häufig im gleichen Modulations-Frequenzbereich auftraten, in dem auch die meisten rBMFs lagen (vgl. Abbildung 3.21). In diesem Bereich liegen also Einheiten, die den Übergang zwischen Raten- und Synchronisations-Codierung markieren. Die Verteilung von Tiefpässen für Synchronisation und Rate überschneidet sich in diesem Frequenzbereich ebenfalls stark. Es gibt allerdings sehr viel weniger Tiefpass-Einheiten für die Rate als für die Synchronisation. Dies ist ebenfalls ein Indiz für die Trennung in einen Raten- und einen Synchronisations-Code, der auf der Mischung beider Codierungsarten basiert.

Obige Befunde stützen das Langnersche Koinzidenzmodell der Periodizitätsverarbeitung im auditorischen Mittelhirn (Langner, 1983, 1992; Ochse et al., 2003; vgl. Abbildung 1.5). Zur

Generierung eines Ratencodes durch Koinzidenzneurone des IC sind verzögerte und unverzögerte phasensynchrone Eingänge notwendig. Treffen diese Eingänge bei hohen Modulationsfrequenzen zusammen, kommt es zu einer Ratenerhöhung. Gleichzeitig geht die Synchronisation teilweise oder sogar vollständig verloren. Dieser Übergang kann anhand der vorliegenden Daten nachvollzogen werden.

Ebenfalls aus den Daten ersichtlich wird die obere BMF-Grenze bei etwa einem Viertel der CF (Abbildung 3.22). Bei den bestimmten Grenzfrequenzen für Tiefpässe gibt es mehr Abweichungen, aber auch für diese Filtercharakteristik gibt es einen Anstieg der BMF mit steigender CF entlang dieser Linie. Dieser Befund steht ebenfalls in Einklang mit einer Koinzidenzdetektion im IC. Diese auf der CF beruhende Beschränkung der BMF spricht für einen spektro-temporalen Verarbeitungsmechanismus wie ihn die Koinzidenzdetektion darstellt (Langner & Schreiner, 1988). Die Ursache hierfür liegt wahrscheinlich darin, dass Modulationsfrequenzen in einem größeren Abstand zur Trägerfrequenz (bei CF) in der Cochlea spektral aufgelöst werden können. Sie tragen somit nicht mehr zur Koinzidenzdetektion bei, sondern werden getrennt verarbeitet.

4.3.2 Räumliche Verteilung der Periodizitätsfilter

Für verschiedene Spezies wurde eine räumliche Anordnung von Periodizitätsfiltern innerhalb des IC beschrieben. Der ermittelte Periodizitätsgradient verläuft orthogonal zur tonotopen Achse (Langner et al., 2002; Langner, 1992; Schreiner & Langner, 1988). Allerdings gibt es, basierend auf den Daten von Schreiner und Langner (1988), auch die Hypothese einer konzentrischen Anordnung innerhalb des IC (Joris et al., 2004).

In der vorliegenden Arbeit wurden Karten der räumlichen Verteilung der höchsten gemessenen BMFs, bzw. Grenzfrequenzen, unabhängig von der Einstichtiefe oder der CF, erstellt (Abbildung 3.23). Für die Ratenfilter ergibt sich eine räumliche Anordnung, bei der die höchsten rBMFs und Grenzfrequenzen rostro-lateral zu finden sind, während niedrige rBMFs und Grenzfrequenzen vor allem caudo-medial auftraten. Die Verteilung der BMF ist allerdings als flickenartig zu bezeichnen und die Hauptrichtungsachse verläuft etwa in rostro-caudaler Richtung. Während die Anordnung mit einer Repräsentation hoher BMFs lateral und niedriger BMFs medial mit früheren Daten übereinstimmt, die entlang dieser Achse bei der Wüstenrennmaus erhoben wurden (Heil et al., 1995), stimmt die allgemeine rostro-caudale Richtung nicht mit der in Chinchilla (Langner et al. 2002) und Katze (Langner 1992) gefundenen, entgegengesetzten überein. Die Region mit hohen rBMFs bis 280 Hz etwa in der Mitte des untersuchten Bereichs könnte als möglicher Hinweis auf eine konzentrische Anordnung interpretiert werden (Joris et al., 2004; Schreiner & Langner, 1988). Es ist aber ebenfalls möglich, dass der rostrale Rand des betrachteten Bereichs, in dem hohe rBMFs auftreten, bereits außerhalb des zentralen IC liegt. Anatomische Untersuchungen am

Meerschweinchen deuten darauf hin, dass am rostralen Rand des IC der dorsale und der laterale Cortex das größte Volumen einnehmen (Foster et al., 2014; Coote & Rees, 2008). Somit würde im zentralen IC ein linearer BMF-Gradient vorliegen, der unter Einbeziehung von Daten des lateralen oder dorsalen Cortexes fälschlicherweise als konzentrisch gedeutet werden würde.

Gegen diese Interpretation der gewonnenen Daten spricht allerdings, dass für den externen und lateralen Cortex des IC keine besonders hohen BMFs beschrieben sind. Zudem deuten die übrigen elektrophysiologischen Parameter, wie zum Beispiel die Tonotopie in dieser Region (vgl. Abbildung 3.3), nicht darauf hin, dass dieser Bereich außerhalb des zentralen IC liegt. Regionen mit höheren rBMF im Zentrum der Periodizitäts-Orts-Karten sind auch beim Chinchilla (Langner et al., 2002) und der Katze (Langner, 1992) zu finden. Ob sie ein Messartefakt darstellen oder ob diesem Bereich eine funktionelle Bedeutung zukommt, lässt sich aufgrund der vorliegenden Daten nicht eindeutig entscheiden.

Das Muster der höchsten sBMFs und Grenzfrequenzen für die Synchronisation ist interessanterweise zum Verteilungsmuster der Raten-BMFs nahezu komplementär. Regionen, an denen hohe rBMFs gefunden wurden, weisen vergleichsweise niedrige sBMFs auf und umgekehrt (vgl. Abbildung 3.3). So lag die maximale rBMF an Position -0,08 mm / -2,44 mm (r-c/m-l) bei 344 Hz, die maximale sBMF an derselben Position allerdings nur bei 88 Hz. Andererseits war die höchste sBMF an Position 0,39 mm / 2,14 mm (r-c/m-l) bei 125 Hz, die maximale rBMF an gleicher Stelle aber nur bei vergleichsweise niedrigen 107 Hz. Dieses Muster zieht sich durch die gesamte Oberflächenkarte. Dabei ist allerdings zu beachten, dass es eine große Diskrepanz zwischen den höchsten gemessenen rBMFs und den höchsten gemessenen sBMFs gibt (vgl. Abschnitt 4.3.1.3).

Eine komplementäre Verteilung von sBMFs und rBMFs geht allerdings nicht aus den Daten von Heil und Kollegen (1995) hervor, die ebenfalls bei der Wüstenrennmaus gewonnen wurden. Dort stiegen die sBMFs wie auch die rBMFs in medio-lateraler Richtung an. Allerdings sind bisher keine Karten der sBMF-Verteilung relativ zur Oberfläche des IC veröffentlicht worden. Die bisherige Verteilung von BMFs innerhalb des IC wurde in den bisherigen Veröffentlichungen auf eine Ebene mit ähnlichen CF („Isorefrequenzfläche“) bezogen. Eine solche Darstellung ist der in der vorliegenden Arbeit gewählten insofern vorzuziehen, als sie Aussagen zu „hohen“ und „tiefen“ BMFs relativ zur CF zulässt. Einer Darstellung der BMFs innerhalb einer Frequenzebene war in der vorliegenden Arbeit allerdings nicht möglich.

Eine mögliche Erklärung für eine Verteilung von Einheiten mit entweder Synchronisations- oder Raten-Codierung hoher Modulationsfrequenzen wie sie in der vorliegenden Arbeit ansatzweise gezeigt wurde, könnte ein inhomogenes Projektionsmuster aus vorangehender Verarbeitungszentren in den (zentralen) IC (Cant & Benson, 2006) sein. Die jeweils

bevorzugt auftretende Codierungsstrategie hinge dann von der Zusammensetzung der Eingänge in verschiedenen räumlichen Regionen des IC ab. Die von Cant und Benson (2006) gezeigten Projektionsmuster sowie die Beschreibung verschiedener funktioneller Zonen innerhalb des ICC (Loftus et al., 2010) stützen diese Hypothese teilweise. Betrachtet man die rostro-caudale Achse des IC, kommen Projektionen aus dem Olivenkomplex (LSO und MSO, vgl. Abschnitt 1.4.2) vor allem in der Mitte sowie an den äußerst rostralen und caudalen Rändern des IC an. Diese Projektionen aus Regionen, in denen interaurale Zeitdifferenzen verarbeitet werden, passen gut zu zeitlich gekoppelter Aktivität bis zu verhältnismäßig hohen Modulationsfrequenzen (Behrend et al., 2002). Zwischen diesen Bereichen liegen Gebiete mit gemeinsamen Projektionen aus dem *Nucleus cochlearis* und *Lemniscus lateralis* (Behrend et al., 2002), zwei Kerngebieten, denen im Koinzidenzmodell der Periodizitätsverarbeitung nach Langner wichtige Rollen bei der Umwandlung eines Zeit- in einen Ratencode zugesprochen werden (Langner, 1992; vgl. Abschnitt 1.5). Eine solche Interpretation der vorliegenden Daten stützt sich allerdings auf wenige Indizien. Ähnliches wurde bisher in keiner anderen Studie zur räumlichen Verteilung von BMFs gezeigt (Joris et al., 2004; Langner et al., 2002; Heil et al., 1995; Langner, 1992; Schreiner & Langner, 1988), wobei diese Studien jeweils eine Frequenzebene betrachteten.

Da die obere Grenze der BMF mit steigender CF ebenfalls ansteigt, wie auf Seite 111 diskutiert und in Abbildung 3.22 dargestellt, ist es möglich, dass die in dieser Arbeit gezeigte räumliche Verteilung der BMFs auf der zufälligen Ungleichverteilung von CFs innerhalb der Messungen, mit nur wenigen sehr hohen CFs, (vgl. Abbildung 3.3) beruht. In diesem Fall ist es dennoch bemerkenswert, dass rBMFs und sBMFs beinahe komplementäre Verteilungsmuster aufweisen. Beide Parameter hängen nämlich in gleicher Weise mit der CF zusammen. Damit ist ein systematischer Zusammenhang eher wahrscheinlich als eine zufällige Verteilung.

4.3.3 Mögliche Typ-IV-Eingänge aus dem DCN

Der IC erhält starke exzitatorische Eingänge aus dem *Nucleus cochlearis* (CN; Cant & Benson, 2008; Malmierca, 2004). Es gibt Indizien, wie z.B. die Oszillationen zu Beginn der Stimulusantwort von Neuronen des IC (siehe Seite 104 ff.), dass die schnellsten neuronalen Eingänge in den IC ihren Ursprung in den „Chopper“-Neuronen des (kontralateralen) PVCN haben (Oertel, Wright, Cao, Ferragamo, & Bal, 2011; Smith & Rhode, 1989; vgl. Abschnitt 1.4.1.2). Ihnen folgen wahrscheinlich Eingänge des kontralateralen DCN (vgl. Abschnitt 1.4.1.3). Neurone des DCN projizieren ebenfalls ohne weitere Umschaltung exzitatorisch zum IC (Cant & Benson, 2003, 2008; Malmierca, 2004; Oertel & Young, 2004). Aufgrund ihrer Feuereigenschaften erscheint diese Reaktion aber verzögert („Pauser“-Neurone; Rhode & Smith, 1986; vgl. Abschnitt 1.4.1.3). Diese Neurone sind es auch, die ein aus Inhibition und

Exzitation geformtes Frequenzabstimmungsmuster vom Typ IV zeigen (Navawongse & Voigt, 2009; Oertel & Young, 2004; Imig et al., 2000; Rhode et al., 1983). Eingänge aus (P)VCN und DCN treten im IC z.T. kolokalisiert auf (Cant & Benson, 2006; Malmierca, 2004), während Chopper-Antworten häufig innerhalb der ersten 10-20 ms einer Antwort des IC auftreten (Roos & May, 2012; Oertel et al., 2011). Die Pause von Pauser-Neuronen kann wenige Millisekunden bis zu 20 ms oder mehr andauern (Smith et al., 2005). Somit gibt es ein Fenster von bis zu 20 ms, in dem Eingänge von Chopper- und Pauser-Neuronen gleichzeitig im IC eintreffen können. Langners Koinzidenzmodell der Periodizitätsverarbeitung (Bahmer & Langner, 2006a; Langner, 1992; Langner & Schreiner, 1988; Schreiner & Langner, 1988) basiert auf einem Zusammentreffen der unverzögerten (PVCN) und verzögerten (DCN) Eingänge, wenn sie in einem solchen Verhältnis zur Signalperiode stehen, dass die unterschiedliche Latenz durch die Modulationsperiode kompensiert werden kann (vgl. Abschnitt 1.5).

Anhand von Computersimulationen konnte bereits gezeigt werden, dass die vorangehend beschriebene Hypothese zur Entstehung einer Koinzidenzdetektion im IC stimmig ist (Bahmer, 2007; Voutsas, 2007; Bahmer & Langner, 2006b; Voutsas et al., 2005). Eine Möglichkeit, die Hypothese elektrophysiologisch in-vivo zu testen, besteht darin, die Antwort auf nicht modulierte Signale (reine Töne) im IC in verschiedenen Zeitabschnitten nach Stimulus-Onset zu betrachten. Durch eine Reintonstimulation sollten sowohl die Chopper-Antwort des PVCN als auch die verzögerte Pauser-Antwort des DCN jeweils nur einmal zu Beginn des Signals ausgelöst werden und nicht – wie für amplitudenmodulierte Signale – mit jeder Modulationsphase über die gesamte Signaldauer. Damit sollte ein verzögerter DCN-Eingang nach Abklingen der initialen Chopper-Antwort vorübergehend die dominante exzitatorische Komponente für Neurone des IC mit einer Kolokalisation von PVCN- und DCN-Eingängen sein. Da die Antworten des IC bis zu einem gewissen Grad die Antworteigenschaften der Neurone widerspiegeln, von denen die Haupteingänge kommen (z.B. Frequenzabstimmung, Chopper-Charakteristik, Antwortstärke), könnte man erwarten, dass z.B. die Form der Frequenzabstimmung zu einem beliebigen Zeitabschnitt innerhalb der Stimulusantwort die vorherrschenden Eingänge widerspiegelt. Eine charakteristische Eigenschaft von DCN-Neuronen sind Abstimmungsbereiche vom Typ IV (vgl. Abschnitt 1.4.1.4). Das Auftreten von Typ-IV-ähnlichen Frequenzabstimmungen im IC wäre somit ein Hinweis auf die Richtigkeit der Hypothese zur Herkunft der exzitatorischen Eingänge.

Die vorliegende Arbeit liefert einige zusätzliche Indizien für die Richtigkeit dieser Hypothese: In der späten Onset-Antwort einiger untersuchter Einheiten des IC eine Änderung der Frequenzabstimmung in eine Typ-IV-ähnliche Charakteristik identifiziert werden (vgl. Abschnitt 3.4.3). Bei Einheiten mit Bandpassabstimmung für amplitudenmodulierte Signale

korrespondierte die Zeitverzögerung, mit der das entsprechende Antwortmuster bei einer Reintonstimulation auftrat, mit der bevorzugten BMF (vgl. Abbildung 3.24).

Nach der Hypothese, dass eine Koinzidenz zwischen PVCN- und DCN-Eingängen zu einer Bandpassabstimmung von IC-Neuronen führt, sollten alle bandpassabgestimmten Neurone des IC das Muster ihrer Frequenzabstimmung in oben beschriebener Weise ändern. Allerdings lässt sich eine Änderung des Abstimmungs-Typs nur bei Einheiten bestimmen, bei denen der Latenzunterschied weder zu kurz noch zu lang ist. Ist die Differenz der Latenzen kürzer als 7 ms, verschmilzt die DCN-Antwort mit den frühen VCN Eingängen im oft mehr als 5 ms dauernden Stimulus-Onset. So kann eine Änderung des Abstimmverhaltens im IC, insbesondere bei lediglich 5 Stimulus-Wiederholungen, nicht nachgewiesen werden. Auf der anderen Seite führt eine zu lange zeitliche Differenz (12 ms oder mehr) vermutlich dazu, dass das Antwortverhalten des IC bereits durch späte exzitatorische Eingänge aus dem oberen Olivenkomplex (SOC) sowie inhibitorischen Eingängen aus dem *Lemniscus lateralis* (LL) mitgeprägt wird. Hinzu kommen cortikale Rückprojektionen, die ebenfalls bereits innerhalb weniger Millisekunden nach der initialen IC-Antwort eintreffen können (Yan et al., 2005) und zu einer Änderung des Frequenzabstimmungsbereichs beitragen könnten (Markovitz et al., 2013; Bajo Lorenzana & King, 2012). Die Antwortmuster in einer späten Stimulusphase lassen sich durch diese komplexen Einflüsse keinem einzelnen der vorangeschalteten Verarbeitungszentren oder dem auditorischen Cortex eindeutig zuordnen. Das nach den vorangehenden Erwägungen existierende Zeitfenster zwischen 7 und 12 ms nach Onset der Stimulusantwort, umfasst einen zeitlichen Bereich, der für die Mehrheit der ermittelten rBMFs relevant ist (~80 Hz-150 Hz). Dennoch machen es die schlechte Identifizierbarkeit inhibitorischer Bereiche bei geringer Spontanaktivität, die Messung von teilweise nur etwa 30 bis 50 dB über der Schwelle sowie die geringe Zahl der Stimuluswiederholungen schwer, Änderungen in Typ-IV-Antwortbereiche eindeutig zu identifizieren.

Dennoch geben die gewonnenen Daten schlüssige Hinweise darauf, dass späte Eingänge von Neuronen mit einer Typ-IV-Abstimmung in den IC erfolgen. Inwieweit diese Eingänge mit einer Koinzidenzdetektion im IC zusammenhängen, müssen weitere Untersuchungen zeigen.

4.4 Lautstärkedynamik und Periodizitätsverarbeitung

Die Lautstärkedynamik von Neuronen wurde in der vorliegenden Arbeit für ihre Onset-Raten bei Reintonstimulation in einem Lautstärkebereich von der Schwelle bis zur Ratensättigung (falls vorhanden) analysiert. Die Dynamik wird mit Blick auf die Periodizitätsverarbeitung von Einheiten des IC betrachtet. Daher wird auch die Lautstärkedynamik bei Reintonstimulation hier unter der Überschrift „Periodizitätsanalyse“ behandelt.

4.4.1 Raten-Intensitäts-Funktionen

Eine Raten-Intensitätscodierung gibt es in allen Stationen der Hörbahn. Man findet in den verschiedenen Verarbeitungsknoten aber unterschiedlich ausgeprägte dynamische Bereiche für diese Schallintensitätscodierung durch die neuronale Antwortrate. Auf Ebene des auditorischen Nervs wurden drei grundlegende Formen der Raten-Intensitäts-Dynamik beschrieben: Gerade („straight“), sättigend („saturating“) und ‚angeschrägt‘ sättigend („sloped saturating“). Diese Formen können alle auf den gleichen Mechanismus zurückgeführt werden (Nizami, 2002; Nizami & Schneider, 1997; Yates et al., 1990). Im *Nucleus cochlearis* findet man ebenfalls sättigende und monotone Dynamiktypen, wobei dort eine noch feinere Einteilung, basierend auf den jeweiligen PSTH-Antwortmuster der untersuchten Neurone, beschrieben wurde (Rhode & Smith, 1986b, 1986a). Bei den vermutlich für die Periodizitäts-Verarbeitung wichtigen Chopper-Neuronen wurden im Onset allerdings vorwiegend kleine Dynamikbereiche mit einer Sättigung bei ca. 30 dB über der Schwelle beschrieben (Hewitt et al., 1992; May & Sachs, 1992; Frisina et al., 1990). Der dynamische Bereich der ebenfalls als wichtig vermuteten DCN-Typ-IV-Neuronen ist allerdings sehr breit (Navawongse & Voigt, 2009).

Für Antworten des IC wurden drei Typen von Dynamikbereichen beschrieben: breite Dynamikbereiche mit einem annähernd linearen Anstieg der Antwortrate bis zu weit überschwelligen Lautstärken, schmale Dynamikbereiche, bei denen die Rate bereits bei wenig überschwelligen Lautstärken in Sättigung geht, und Raten-Intensitäts-Funktionen, die ein oder mehrere Lautstärkeoptima aufweisen (Woolley & Casseday, 2004; Krishna & Semple, 2000; Aitkin, 1991; Ehret & Merzenich, 1988; Semple & Kitzes, 1985). Diese drei Dynamik-Typen wurde auch in der vorliegenden Arbeit unterschieden (vgl. Abbildung 3.25 A-C). Im Vergleich zu früheren Arbeiten gibt es jedoch Unterschiede in der Häufigkeit der einzelnen Dynamiktypen. Einen breiten Dynamikbereich hatten in dieser Arbeit 49% der untersuchten Einheiten, 43% hatten schmale Raten-Intensitäts-Funktionen und bei nur 8% der Einheiten war der Ratenverlauf nichtmonoton mit einem Lautstärkeoptimum. Diese Daten sind vergleichbar mit den im auditorischen Mittelhirn von Zebrafinken gewonnenen (breit: 51%, schmal 39%, nicht monoton 10%; Woolley & Casseday, 2004). Aus der an der

Wüstenrennmaus durchgeführten Studie von Krishna und Semple (2000) ergibt sich allerdings eine andere Verteilung. Zwar wurde die Lautstärkedynamik dort nicht eigens ausgewertet, so ergibt sich aus den dort gezeigten 16 Beispielen, nach den in der vorliegenden Arbeit angewendeten Kriterien, eine Verteilung von 4 Raten-Intensitätsfunktionen mit Lautstärkeoptimum, sowie 9 schmalen und nur 3 breiten Dynamikbereichen. An Katzen wurden überwiegend nichtmonotone Dynamikbereiche mit einem Optimum gezeigt (>50% Ehret & Merzenich, 1988; 61% Aitkin, 1991). Im IC von Fledermäusen hatten etwa 50% der untersuchten Neurone einen schmalen, sättigenden Dynamikverlauf, 19% wiesen ein Lautstärkeoptimum auf und 31% hatten eine breite Lautstärkedynamik (Ferragamo et al., 1998b). Eine ähnliche Verteilung mit einem Anteil von 20 bis 30% breiter Dynamikbereiche wird auch beim Chinchilla berichtet (Nuding et al., 1999).

Unterschiede in der prozentualen Verteilung der beschriebenen Dynamiktypen zwischen dieser Arbeit und früheren Studien basieren zum Teil auf unterschiedlichen Kriterien zur Einteilung. So wird in der vorliegenden Arbeit eine Ratenintensitätsfunktion auch dann noch als „sättigend“ gewertet, wenn einzelne Werte bei hohen Pegeln um bis zu 40% gegenüber dem Maximum abfielen, während z.B. bei Ehret und Merzenich (1988) oder auch bei Ferragamo und Kollegen (1998) ein Ratenabfall bei hohen Lautstärken von mehr als 25% gegenüber dem Maximum zu einer Klassifizierung als Raten-Intensitäts-Funktion mit Optimum führte. Das vergleichsweise ‚lockere‘ Kriterium in der vorliegenden Arbeit wurde gewählt, da meist nur einzelne Werte innerhalb der Messung eine solch starke Abweichung zeigten (vgl. Abbildung 3.25 A) und nicht ausgeschlossen werden konnte, dass aufgrund der Kalibrierung der Schallpegel neben dem Ohr des Versuchstieres, frequenzabhängig einige Lautstärken am Trommelfell des Tieres zu laut oder zu leise präsentiert wurden. Daher wurden Einzelwerte weder als Maximum, noch als Minimum als verlässlich angesehen. Somit könnten Einheiten mit einem oder mehreren Optima in der vorliegenden Arbeit unterrepräsentiert sein.

Zudem könnte die Art der Stimulation zur Ermittlung der Lautstärkedynamik in der vorliegenden Arbeit ebenfalls zu einer Verschiebung zu breiten Dynamikbereichen und einer relativen Unterrepräsentation von Raten-Intensitäts-Funktionen mit Lautstärkeoptimum geführt haben. Die Stimulation erfolgte bei CF sowie je 10% oberhalb und unterhalb davon über einen Lautstärkebereich von 0 dB_{SPL} bis 90 dB_{SPL} mit 15 Stimuluswiederholungen. Die Stimuli wurden innerhalb eines solchen Stimulationsdurchgangs in zufälliger Reihenfolge wiedergegeben. Dennoch bestand ein solcher Satz aus einem sehr schmalen Frequenzbereich und mit einem großen Anteil (stark) überschwelliger Stimuli für die meisten Einheiten. Damit könnte es zu einer schnellen neuronalen Adaptation gekommen sein, die den Dynamikverlauf zu einem stärker linearen Anstieg, weniger Raten-Sättigung und

weniger Optima verschoben hätte (Dean et al., 2008). Für eine solche schnelle Adaptation würde auch sprechen, dass die Antwortschwellen der ‚Dynamikmessungen‘ in einzelnen Fällen höher waren als die aus den Abstimmgebieten ermittelten (nicht gezeigt). Dem Effekt könnte bei gleicher Stimulationsart vermutlich mit längeren Inter-Stimulusintervallen entgegengewirkt werden.

Aus den Daten der vorliegenden Arbeit ergibt sich, dass sich schmale Dynamikbereiche um eine Breite von etwa 30 dB verteilen, während breite Dynamikbereiche um 70 dB gruppiert sind (vgl. Abbildung 3.25 D). Diese Aufspaltung in zwei Gruppen ähnelt der bei Zebrafinken beschriebenen (Woolley & Casseday, 2004). Bei anästhesierten Wüstenrennmäusen wurde von Semple und Kitzes (1985) eine Normalverteilung der Dynamikbreite um etwa 20 dB gezeigt. Dort wurden nur Dynamikbereiche bis zu einer Breite von 45 dB betrachtet. Ein dort gezeigter leichter Anstieg der Zahl von Einheiten mit 45 dB Dynamikbreite bei kontralateraler Stimulation gegenüber 40 und 35 dB könnte ein Hinweis auf eine nicht untersuchte Gruppe von Einheiten mit breiter Lautstärkedynamik sein. Betrachtet man die zusammengefasste Verteilung sättigender und breiter Dynamikbereiche in den Daten anästhesierter Katzen bei Aitkin (1991) ohne die dort häufigen nichtmonotonen Raten-Intensitäts-Funktionen zu berücksichtigen, so fällt eine leichte Häufung dynamischer Bereiche von mehr als 50 dB auf. In einer ausführlichen Literaturrecherche wurde allerdings keine weitere Arbeit gefunden, bei der eine so ausgeprägte Zweiteilung in breite und schmale Abstimmungen gezeigt wird, wie in der vorliegenden Arbeit. Eine mögliche funktionelle Rolle der in dieser Arbeit gezeigten Aufteilung in breite und schmale Dynamikbereiche bei der Verarbeitung der zeitlichen Signalstruktur wird im folgenden Abschnitt 4.4.2 diskutiert. Unterschiede in der Verteilung und Ausprägung der nachgewiesenen Dynamiktypen könnten dadurch bedingt sein, dass frühere Studien häufig an narkotisierten Versuchstieren durchgeführt wurden. Mehrfach wurde gezeigt, dass Anästhesie bereits im IC einen, zum Teil weitreichenden, Einfluss auf die Verarbeitung verschiedener Signalparameter haben kann (Ter-Mikaelian et al., 2007; Tollin et al., 2004; Kuwada et al., 1989). Ob die Ausprägung der Lautstärkedynamik bei Einheiten des IC ebenfalls beeinflusst wird, ist nicht bekannt. Es gibt aber Hinweise darauf, dass fehlende Inhibition und eine daraus resultierende Antwortratensteigerung die Raten-Intensitäts-Funktionen im IC zu einem Optimum anhebt, bzw. verschiebt (Sivaramakrishnan et al., 2004). Es wird angenommen, dass bestimmte Arten von Anästhesie, z.B. eine Urethan-Narkose, die Inhibition innerhalb des IC schwächen können (Le Beau et al., 2001). Eine Ketamin-basierte Narkose, wie sie z.B. von Aitkin (1991) verwendet wurde, hat allerdings selbst einen inhibierenden Einfluss auf den IC, der zu einer Absenkung der Raten führt (Nelson et al., 1980). Die Ursache für die unterschiedlichen Anteile von Einheiten mit Lautstärkeoptimum in der vorliegenden Arbeit und in früheren Studien bleibt dennoch unklar.

Hinsichtlich der Verteilung der Schwellenpegel gibt es keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Dynamik-Gruppen (vgl. Abbildung 3.26 A). Die Schwellen aller drei Gruppen decken nahezu den gesamten im IC gefundenen Schwellenbereich ab (vgl. auch Abbildung 3.10). Bei Einheiten des IC gibt es demnach keinen Zusammenhang zwischen Reaktionsschwelle und Lautstärkedynamik wie man ihn im Hörnerv findet (Winter et al., 1990). Dort haben Fasern mit einem linearen Raten-Intensitäts-Verlauf im Mittel höhere Antwortschwellen als Fasern mit einem sättigenden Verlauf (Winter et al., 1990; Yates et al., 1990).

In der CF-Abhängigkeit der Verteilungen gibt es allerdings Unterschiede (vgl. Abbildung 3.26 B). Schmale dynamische Bereiche traten fast ausschließlich (> 98%) bei Einheiten mit CFs unterhalb von 4 kHz auf, während der breite Dynamiktyp zu 30% bei höheren Frequenzen auftrat. Die wenigen Einheiten mit einem Lautstärkeoptimum folgen in ihrer Verteilung etwa der von Einheiten mit breiter Dynamik. Die signifikant unterschiedliche CF-Verteilung zwischen breiter und schmaler Dynamik ist vermutlich bereits auf die cochleäre Verarbeitung, bzw. den Hörnerv zurückführen (Winter et al., 1990). Bei Meerschweinchen wurde gezeigt, dass die Raten-Intensitäts-Funktionen von Hörnervfasern mit CFs unter 4 kHz offenbar wesentlich weniger durch cochleäre Nichtlinearitäten beeinflusst sind als Fasern mit höheren CFs (Cooper & Yates, 1994) und dadurch die Antwortrate mit der Lautstärke steiler ansteigt. Dementsprechend kommt es bei solchen Fasern schneller zur Ratensättigung. Eingänge in den IC, die auf solche Fasern vermittelt werden, hätten dementsprechend einen schnell sättigenden Dynamikbereich bei niedriger CF. Zudem gibt es bei hohen CF nicht-sättigende Hörnervfasern (Carney, 1994), die zu dem stärker linearen, nicht sättigenden Dynamikverlauf bei hohen CF in Einheiten des IC beitragen könnten.

Während die maximalen Antwortraten zwischen Einheiten mit schmaler und breiter Dynamik in etwa gleich verteilt sind, hatten Einheiten mit einem Lautstärke-Optimum deutlich niedrigere Raten (vgl. Abbildung 3.26 C). In der Studie von Aitkin (1991), in der ein ausgesprochen hoher Anteil an Einheiten mit Lautstärkeoptimum gefunden wurde, wurden die maximalen Antwortraten nicht explizit ausgewertet. Ein Vergleich innerhalb der dort gezeigten Beispiele deutet aber auch in dieser früheren Studie darauf hin, dass Einheiten mit einem Lautstärkeoptimum im Vergleich zu Einheiten mit monotonem oder sättigendem Ratenverlauf niedrige Antwortraten aufwiesen. In den bei Semple und Kitzes (1985) gezeigten Beispielen kann man sehen, dass alle Einheiten mit Lautstärkeoptimum, deren Raten nach Erreichen des Optimums wieder vollständig auf Spontanniveau abfallen, Maximalraten haben, die mindestens 30% niedriger sind als die niedrigsten erreichten Maximalraten der anderen Dynamiktypen. Alle dort gezeigten Beispiele, die auch in der vorliegenden Arbeit als Raten-Intensitäts-Funktionen mit Optimum klassifiziert worden

wären, haben maximale Antwortraten, die im unteren Drittel der Maximalratenverteilung aller Dynamiktypen liegen. Dies ist ähnlich zur vorliegenden Arbeit. In beiden vorangehend zitierten Arbeiten (Aitkin, 1991; Semple & Kitzes, 1985) wird im Methodenteil beschrieben, dass zur Ableitung gezielt nur gut isolierbare Einzelzellen gesucht wurden. Im Unterschied dazu flossen in die vorliegende Arbeit auch viele Multizell-Ableitungen ein. Es ist daher möglich, dass die zusammenfassende Betrachtung mehrerer Einheiten vorhandene Lautstärkeoptima verschleiert, gerade weil die maximalen Raten der anderen Dynamiktypen höher sind und eine multizelluläre Antwort dominieren würden.

Es gibt allerdings auch noch eine weitere mögliche Erklärung. Methodisch ist es mit Einzelelektroden-Ableitungen schwierig, Aktionspotenziale isolierter Einzelzellen von hochsynchronen Antworten mehrerer benachbarter Einheiten zu unterscheiden (Lewicki, 1998). Eine stark synchronisierte Überlagerung mehrerer Aktionspotenziale kann wie ein einzelnes, isoliertes Aktionspotenzial mit großer Amplitude erscheinen. Da aber nur unter bestimmten Bedingungen eine solch hohe Synchronisation auftritt, sind die Raten der „summierten“ Aktionspotenziale naturgemäß gering. Interessanterweise liegen die Optima der Raten-Intensitäts-Funktionen in einem Lautstärkebereich, in dem die größte Synchronisation zwischen der neuronalen Antwort des IC und der Signalphase erreicht wird (vgl. Abschnitt 4.4.3 unten). Bei reinen Tönen würden die Antworten benachbarter Neurone vor allem im Stimulus-Onset hoch sein und sich darin ggf. überlagern. Bei hohen Lautstärken geht die Synchronisation dann teilweise wieder verloren, sodass die Raten der „summierten“ Aktionspotenziale wieder sinken. Somit sind Lautstärkeoptima möglicherweise keine Charakteristik einzelner Neurone, sondern eine multi-neuronale Synchronisation die durch den methodischen Ansatz in eine Art „artifiziellen Ratencode“ umgewandelt wurde. Zu dieser Erklärung würde passen, dass in der Studie von Woolley und Casseday (2004), die ebenfalls auf Einzelzellaufzeichnungen basiert, verschiedene Suchstimuli variiert wurden, um eine Beeinflussung der Zellauswahl durch die Art des Stimulus zu vermeiden. Daher könnten die dort gefundenen Raten-Intensitäts-Funktionen stärker denen in der vorliegenden Arbeit entsprechen, in der keine strikte Auswahl von Neuronen erfolgte.

4.4.2 Lautstärkedynamik und Periodizitätsfilter

Ein Vergleich der Periodizitäts-Filtertypen mit der Breite der dynamischen Bereiche zeigt in der vorliegenden Arbeit einen Zusammenhang dieser beiden Verarbeitungs-Charakteristika. Einheiten mit schmaler Lautstärkedynamik hatten häufig eine Tiefpass-Charakteristik, Einheiten mit breiter Lautstärkedynamik waren häufiger bandpass-abgestimmt. Diese Verteilung gilt sowohl für die Raten- als auch für die Synchronisations-Codierung (vgl. Abbildung 3.27). Einheiten mit einem Lautstärkeoptimum wurden aufgrund der geringen Anzahl in dieser Arbeit nicht eingehend charakterisiert. Interessanterweise kommt es bei

Einheiten dieses Typs jedoch zu einer Abweichung zwischen Raten- und Synchronisationsabstimmung. Waren diese Einheiten auf die Signalperiode abgestimmt, so hatten sie eine Bandpasscharakteristik für die Rate, aber eine Tiefpasscharakteristik für die Synchronisation.

Bisher ist der Zusammenhang zwischen Lautstärkedynamik und Periodizitätsabstimmung noch nicht auf die in der vorliegenden Arbeit beschriebene Weise untersucht worden. Es werden aber bei Krishna und Semple (2000) einige Beispiele von Raten- und Synchronisations-Modulationstransferfunktionen mit den dazugehörigen Raten-Intensitäts-Funktionen gezeigt. Betrachtet man diese Beispiele innerhalb der in der vorliegenden Arbeit verwendeten Stimulationsparameter (Messung der MTF: ~ 30 dB ü.S., f_c : \sim CF; f_m : $30 \text{ Hz} - \frac{1}{2}$ CF), sind auch dort Einheiten mit breiter Dynamik oft Bandpässe (alle 4 von 4 solcher Beispiele für rMTF; 2 von 4 für tMTF) und Einheiten mit schmaler Dynamik, bzw. Ratensättigung eher Tiefpässe (4 von 6 Beispielen für rMTF und 3 von 6 Beispielen für tMTF). Unter den in Krishna und Semple (2000) gezeigten Beispielen sind 4 Einheiten, deren Raten-Intensitäts-Funktionen nach den Kriterien der vorliegenden Arbeit ein Lautstärkeoptimum hatten. Von diesen 4 Einheiten hatten 3 eine Bandpass-Abstimmung der Rate bei gleichzeitiger Tiefpass-Abstimmung der Synchronisation innerhalb der o.g. Parameter dieser Arbeit.

Es wurde beschrieben, dass Einheiten des IC mit einer transienten Antwort-Charakteristik für reine Töne (z.B. On- oder On-Inhibited-Einheiten) im Mittel eine schmalere Lautstärkedynamik haben als Einheiten mit einer tonischen Antwort-Charakteristik (Nuding et al., 1999). Dies steht im Kontrast zu Befunden am ventralen *Nucleus cochlearis* (CN), wo Einheiten häufig einen schmalen Dynamikbereich haben, unabhängig davon, ob ihre Antwort transient oder tonisch ist (Rhode & Smith, 1986b). Einzige Ausnahme bilden Onset-Chopper-Neurone des CN mit einer im Mittel verhältnismäßig breiten Dynamik.

Es erscheint logisch, dass Neurone mit phasischer Aktivität bei Reintonstimulation bei der Anregung mit amplitudenmodulierten Signalen eine Tiefpass-Charakteristik zeigen. In einem amplitudenmodulierten Signal kann neuronal jede Modulationsphase als wiederkehrender Stimulusanfang interpretiert werden. Bei hoher Signalperiodizität gibt es dann allerdings keine ausreichend langen „Pausen“ zwischen den Modulationsphasen, sodass der Stimulus neuronal als kontinuierlich erscheint. Ein phasisch antwortendes Neuron wird dementsprechend nur am „echten“ Stimulusanfang reagieren. Ausgehend von den Daten von Nuding und Kollegen (1999) wäre es daher auch logisch, dass Einheiten mit einer schmalen Lautstärkedynamik tendenziell häufiger eine Tiefpass-Charakteristik bei der Verarbeitung von Signalperioden zeigen, da es sich hier vor allem um phasisch antwortende Neurone handeln sollte. Ein Zusammenhang zwischen PSTH-Typ und Lautstärkedynamik oder Periodizitätsabstimmung wurde in der vorliegenden Arbeit allerdings nicht gefunden.

Die Antwortraten von Einheiten mit Tiefpass-Charakteristik fallen nach Erreichen der Grenzfrequenz nicht zwangsläufig auf Spontanniveau ab. Häufig sind die Antwortraten für niedrige Modulationsfrequenzen höher als die Raten bei Reintonstimulation. Ein Ratenabfall kann also auch auf das Niveau der tonischen Antwortrate bei Reintonstimulation erfolgen. Durch synchrone Inhibition lässt sich aber auch ein Abfall unter das tonische Niveau bei Reintonstimulation erklären. Es ist möglich, dass erregende Eingänge aus vorangeschalteten Verarbeitungszentren (SOC, CN) im IC mit inhibitorischen Eingängen des *Lemniscus lateralis* (LL) co-lokalisiert auftreten (Mayko et al., 2012; Ochse, 2004; Lu & Jen, 2001; Zhang et al., 1998).

Wie im Zusammenhang mit Langners Koinzidenzmodell der Periodizitätsverarbeitung beschrieben (vgl. Abschnitt 1.5), können phasenverzögerte inhibitorische Eingänge mit langsamer Transmitterkinetik zu einer Unterdrückung des Eingangssignals bei kurzen Modulationsperioden führen (vgl. auch Baumhoff, 2004b; Ochse et al., 2003; Ochse, 2004). Phasengekoppelte exzitatorische Eingänge in den IC können so bei der Verarbeitung von kurzen Perioden modulierter Signale durch ebenfalls synchrone inhibitorische Eingänge vollständig unterdrückt werden. Dies ist auch dann der Fall, wenn bei Reintonstimulation tonische Signalantworten im PSTH nachzuweisen sind, da eine Reintonstimulation nur einen phasischen, inhibitorischen Eingang auslösen würde.

Raten- und Synchronisations-Periodizitätsfilter mit einer Tiefpasscharakteristik und Antwortraten unter dem tonischen Niveau bei Reintonstimulation oberhalb der Grenzfrequenz können in einer Weise geformt werden, die sich von der Ausprägung im CN unterscheidet (Joris et al., 2004). Der schmale Dynamikbereich deutet darauf hin, dass diese Eingänge von einem verhältnismäßig kleinen Bereich der Cochlea um CF stammen. Schon bei wenig überschwelligen Amplitudenmodulationen (>30 dB) kommt es zu einer Ratensättigung. Die Modulationsinformation kann dementsprechend nicht effektiv übertragen werden, wenn die Modulationsperioden kürzer sind, als der neuronale Onset. Bei der schmalbandigen Übertragung zum IC fehlt ein „Trigger“ (Oktopuszellen bekommen einen breitbandigen Eingang von der Cochlea), der die Modulationsinformation unabhängig von der Lautstärke zuverlässig überträgt (vgl. Abbildung 1.5). Die schmale Dynamik mit impliziten Tiefpassverhalten wurde in einer Simulation von Chopper-Neuronen des CN beschrieben (Bahmer & Langner, 2009). Dieses Verhalten tritt bei fehlendem Onset- oder Trigger-Eingang von Oktopuszellen auf.

Eine Bandpassfilter-Charakteristik, wie sie durch Langners Modell der Periodizitätsverarbeitung beschrieben wird, setzt allerdings einen Trigger-Eingang voraus (vgl. Abschnitt 1.5, Seite 22 ff.). Wenn die exzitatorischen und inhibitorischen Eingänge über ein Trigger-Neuron gesteuert werden, kann ein Koinzidenz-Neuron im IC auf eine bestimmte Modulationsfrequenz abgestimmt sein (Modulations-Bandpass-Filter). Die von der Lautstärke

unabhängige Effizienz des Triggers könnte durch eine breite Integration von Eingängen um CF gewährleistet werden (Bahmer & Langner 2009). Auch bei hohen Lautstärken kann die Modulation der Amplitude an den Rändern des erregten Bereichs übertragen werden. Wie in der Simulation bei Bahmer und Langner (2009) und auch bereits bei Bahmer (2007) gezeigt, führt ein sich bei zunehmender Lautstärke verbreiternder Integrationsbereich auch zu einer stärker monotonen, breiteren Lautstärkedynamik, vor allem im Stimulus-Onset. Die vorliegende Arbeit zeigt also anhand physiologischer Daten des IC einen Zusammenhang zwischen einer Periodizitätscodierung durch Einheiten mit Bandpassfiltercharakteristik und einem breiten Dynamikbereich, bzw. breitem cochleären Integrationsbereich. Gleichzeitig zeigt sich, dass Einheiten mit einem kleinen Integrationsbereich, bzw. schmalen Dynamikbereich weniger geeignet sind, bestimmte Signalperioden zu codieren, jedoch die Periodizitätsinformation bis zu einer oberen Grenzfrequenz synchron übertragen können.

Die Verteilung der Filtertypen (vgl. Abbildung 3.27) deutet darauf hin, dass die vorangehend beschriebene Zuordnung sowohl für die Raten- als auch für die Synchronisationscodierung der Signalperiode gilt, allerdings zeigt sie auch, dass eine gezielte Periodizitätsabstimmung mit Bandpassfilter-Charakteristik vor allem eine Ratencodierung ist, während eine Tiefpass-Übertragung der Periodizitätsinformation vor allem über die Synchronisation erfolgt. Dementsprechend sind Raten-Bandpässe zum Teil Synchronisations-Tiefpässe, während der umgekehrte Fall ausgesprochen selten ist (vgl. Abbildung 3.20). In diesem Zusammenhang fällt ebenfalls auf, dass es unter den Einheiten mit schmaler Dynamik und den Einheiten mit breiter Dynamik einen etwa gleichgroßen Anteil ohne jede Periodizitätsabstimmung gibt. Unselektive Raten-All-Pass-Abstimmungen treten dabei häufiger bei Einheiten mit schmaler Dynamik auf (vgl. Abbildung 3.27 A). Einheiten mit breiter Dynamik ohne Periodizitätsabstimmung antworten dagegen meist gar nicht. Dies könnte bedeuten, dass Einheiten mit schmalen Lautstärkedynamikbereich und einem kleineren Integrationsbereich auf Signale bei CF unabhängig von der Modulation der Signalamplituden reagieren. Somit würden sie als All-Pass-Filter fungieren. Einheiten mit breiter Dynamik und Eingängen aus einem breiten Integrationsbereich hingegen verarbeiten gerade die zeitliche Signalstruktur, d.h. die regelmäßige Modulation der Signalamplitude und sind daher seltener „offen“ für alle Signalperiodizitäten. Zudem tritt bei Einheiten mit breiter Lautstärkedynamik ein erhöhter Anteil ohne Synchronisationsabstimmung auf (vgl. Abbildung 3.27 B), was darauf hindeutet, dass die breitere Integration der Eingänge dieser Einheiten z.T. die Synchronisation mit dem Signal beeinträchtigt.

Auch das Verhältnis von CF zu BMF (vgl. Abbildung 3.28) bei Einheiten mit schmaler und breiter Dynamik unterstützt die vorangehend ausgeführte Hypothese. Periodizitäts-Tiefpässe bei Einheiten mit schmaler Dynamik überschreiten zum Teil das Verhältnis von 1:4 (BMF:CF), welches bei Langner und Schreiner (1988) als funktionaler Bestandteil einer

Koinzidenzdetektion beschrieben wird (vgl. auch Seite 111). Bei diesen Einheiten wird die Modulationsinformation auch bei spektral aufgelösten Seitenbanden teilweise noch an CF übertragen. Für Einheiten mit breitem Dynamikbereich wird dieses Verhältnis nicht überschritten. Werden die Seitenbanden spektral von der Trägerfrequenz getrennt, geht im breitbandigen Eingang des Triggers die Modulationsinformation größtenteils verloren.

Da vor allem Einheiten mit breiter Lautstärkedynamik, bzw. mit Eingängen aus einem breiteren Integrationsbereich der Cochlea an der Transformation der Periodizitätsinformation von einem Synchronisationscode in einen Ratencode beteiligt sind, erfüllen diese Einheiten die Voraussetzungen für eine effektive Koinzidenzdetektion. Einheiten mit schmaler Lautstärkedynamik sind möglicherweise nicht vorwiegend an der Periodizitätsanalyse beteiligt, sondern verarbeiten andere Signalparameter wie z.B. interaurale Richtungsinformation oder schmalbandige tonotope Frequenzinformationen.

Zusätzlich gestützt wird diese Interpretation durch die räumliche Verteilung der rBMFs und sBMFs (vgl. die Abschnitte 3.4.2 und 4.3.2). In den Bereichen, in denen Synchronisation bis zu vergleichsweise hohen Modulationsfrequenzen bestehen bleibt, kommen die Eingänge vor allem aus SOC und LL (Loftus et al., 2010; Cant & Benson, 2006), also einer Kombination von Verarbeitungszentren, die an der Periodizitätsverarbeitung nach Langner (1988) nicht beteiligt erscheinen, aber schmale Antwortphasen mit hoher Kopplung an die Signalmodulation aufweisen können (Frisina, 2001; Huffman et al., 1998). Die Bereiche mit hohen rBMFs hingegen erhalten Eingänge aus CN und LL (Cant & Benson 2006), also Verarbeitungszentren, die entscheidend bei der Koinzidenzdetektion und damit der Umwandlung von Periodizitätsinformation in einen Ratencode beteiligt sind.

4.4.3 Modulationstiefe

In der vorliegenden Arbeit wurde die Modulationstiefe bei rBMF bzw. der Modulationsfrequenz mit der höchsten synchronen Antwortrate variiert. Die untersuchten Einheiten wurden in zwei Gruppen unterteilt. Bei einer Gruppe erfolgte die Stimulation mit Lautstärken von weniger als 35 dB über der Schwelle, bei der anderen Gruppe lag die Lautstärke über 50 dB über der Schwelle (vgl. Abbildung 3.29). Der Dynamikbereich der hier untersuchten Einheiten wurde nicht ermittelt.

Die neuronale Antwortrate steigt mit zunehmender Modulationstiefe unabhängig von der Stimulationslautstärke an (vgl. Abbildung 3.29 A). Bei höheren Pegeln ändert sich die Antwortrate zwischen 10% und 100% Modulationstiefe um etwa 25%, bei niedrigeren Pegeln um 30%. Ein vergleichbarer Anstieg der neuronalen Antwortrate mit steigender Modulationstiefe wurde bereits mehrfach für Einheiten des IC beschrieben (Rosen et al., 2010; Zschau, 2006; Krishna & Semple, 2000; Müller-Preuss et al., 1994; Rees & Møller, 1983). Die Daten dieser Arbeit zeigen, dass bereits geringe Modulationstiefen von etwa 10%

neuronal detektiert werden. Auch dieser Befund deckt sich mit den Ergebnissen der zitierten früheren Untersuchungen und passt zu den niedrigen psychoakustischen Detektionsschwellen für die Amplitudenmodulation eines Signals bei Kaninchen (Nelson & Carney, 2007) und beim Menschen (Joris et al., 2004; Kohlrausch et al., 2000).

Auch die Synchronisation der neuronalen Antwort mit den Modulationsperioden des Signals nimmt mit steigender Modulationstiefe zu (vgl. Abbildung 3.29 B). Die durchschnittliche Vektorstärke steigt zunächst bis etwa 40% Modulationstiefe steil an, danach verläuft der Anstieg deutlich flacher. Es fällt auf, dass die mittlere Vektorstärke für niedrige Pegel (< 35 dB ü.S.) bei allen Modulationstiefen um etwa 0,1 über den Mittelwerten für hohe Pegel (> 50 dB ü.S.) liegt. Mit steigender Lautstärke sinkt also die Synchronisationsstärke unabhängig vom Modulationsgrad des Signals. Auch dieses Verhalten wurde bei Einheiten des IC und anderen subcortikalen Verarbeitungszentren bereits häufiger gezeigt (McCreery et al., 2013; Nelson & Carney, 2007; Zschau, 2006; Frisina, 2001; Keller & Takahashi, 2000; Müller-Preuss et al., 1994)

Antworten von Neuronen des IC auf dynamische Stimuli sind im Mittel etwa 40 bis 50%ig moduliert (Garcia-Lazaro et al., 2011). Damit erklärt sich möglicherweise die Abflachung der Synchronisationskurve für Signalmodulationen über 40%. Da die neuronalen Antworten selbst etwa diese Modulationstiefe haben, hat eine weitere Erhöhung des Modulationsgrads des Eingangssignals geringeren Einfluss auf die Synchronisation zwischen Signal und neuronaler Antwort. In diesem Zusammenhang ist es erwähnenswert, dass auch natürliche Kommunikationssignale, wie etwa Vokale, selten zu 100% moduliert sind (vgl. Abbildung 2.5; weitere Beispiele für Vokalisationen verschiedener Spezies: Rode et al., 2013; Gourévitch & Eggermont, 2007; DiMattina & Wang, 2006; Godey et al., 2005). Möglicherweise besteht hier ein Zusammenhang zwischen der Evolution von Kommunikationssignalen und möglichen „Leistungsbeschränkungen“ einer neuronalen Repräsentation bzw. Analyse.

Bei einigen wenigen Einheiten (n=9) wurden während der Stimulation bei rBMF bzw. der synchron beantworteten BMF mit der höchsten Rate für Tiefpass-Einheiten (Trägerfrequenz ~CF), sowohl der Modulationsgrad als auch die Lautstärke variiert (vgl. Abbildung 3.30). Die Daten zeigen, dass sowohl bei Einheiten mit schmalen Lautstärkedynamikbereich (Abbildung 3.30 A) als auch bei Einheiten mit breitem Lautstärkedynamikbereich (Abbildung 3.30 B) ein Anstieg des Modulationsgrades zu einer deutlichen Ratenerhöhung führt. In den in Abbildung 3.30 gezeigten Beispielen liegt diese Erhöhung jeweils bei 20 bis 25%. Eine Modulation der Signalamplitude wird demnach als lautstärkeunabhängiger Signalparameter durch eine Ratenänderung codiert, selbst wenn es innerhalb der Schallintensitätscodierung bereits zu einer Ratensättigung gekommen ist.

Sowohl bei Einheiten mit schmaler Dynamik als auch bei Einheiten mit breiter Dynamik wird die stärkste Synchronisation 10 bis 20 dB über der Schwelle bei Modulationstiefen von 60%

oder mehr erreicht. In diesem Lautstärkebereich nahm die Vektorstärke als Maß der Synchronisation zwischen Signal und neuronaler Antwort in Abhängigkeit vom Modulationsgrad zu, die Antwortraten änderten sich aber nicht. Dies spricht für eine Übertragung der Modulationsinformation als Synchronisationscode bei niedrigen Lautstärken. Die Synchronisationscodierung würde dann durch eine Ratencodierung bei höheren Lautstärken abgelöst.

Bei Einheiten mit schmaler Lautstärkedynamik bleibt die Synchronisation recht gut im Bereich des Ratenanstiegs mit steigender Lautstärke erhalten. Bei Einheiten mit breiter Dynamik ist die Synchronisation vor allem kurz über der Schwelle hoch, nimmt dann aber kontinuierlich mit steigender Lautstärke ab. Dies ist ein weiteres Indiz dafür, dass Einheiten mit schmaler Lautstärkedynamik vor allem Eingänge aus einem kleinen Bereich um CF erhalten und die Eingänge von Einheiten mit breiter Lautstärkedynamik über einen breiteren Bereich der Basilarmembran integrieren, wobei die Synchronisation teilweise verloren geht. Bei diesen Einheiten setzt die Codierung des Modulationsgrades durch die Antwortrate auch bereits bei niedrigeren Lautstärken ein, als bei Einheiten mit schmaler Lautstärkedynamik. Damit wird die Information über die Signalmodulation in stärkerem Maße in einen Ratencode übersetzt als bei Einheiten mit schmalen Dynamikbereich.

Einheiten mit einem Lautstärkeoptimum (Abbildung 3.30 C) verhalten sich anders. Bei diesen Einheiten erfolgt eine Übersetzung der Signalmodulation in einen Ratencode nur im Bereich des Lautstärkeoptimums. Die Ratensteigerung beträgt dabei 80% oder mehr. Allerdings muss hier berücksichtigt werden, dass die maximalen Antwortraten dieser Einheiten deutlich geringer sind als bei Einheiten mit schmalen und breitem Dynamikbereich (vgl. Abbildung 3.26 C), sodass die absoluten Ratenänderungen bei den Dynamiktypen vergleichbar sind. Bei Einheiten mit einem Lautstärkeoptimum sind bei 100%iger Modulation der Signalamplitude der Einfluss von Lautstärke und Modulationsgrad auf die Antwortrate etwa gleich groß. Die Ausprägung der Synchronisation ist bei Einheiten dieses Typs ähnlich wie bei Einheiten mit einem schmalen Dynamikbereich.

Im Falle von Einheiten mit Lautstärkeoptimum sind Raten- und Synchronisationsoptimum nahezu identisch und liegen etwa 30 bis 40 dB über der Schwelle. Wie bereits auf Seite 120 beschrieben gibt es gewisse Indizien dafür, dass es sich bei Einheiten mit Lautstärkeoptimum auf Ebene des IC gar nicht um separierte Neurone handelt, sondern die beobachtete Eigenschaft ein Resultat hochsynchroner Aktivität benachbarter Zellen bei bestimmten Stimulationsparametern ist. Da es bei dem in Abbildung 3.30 C gezeigten Beispiel um die einzige Einheit mit Lautstärkeoptimum für die Untersuchung von Modulationsgrad und Lautstärke handelt und auch insgesamt nur vereinzelt Einheiten mit Lautstärkeoptimum bei der Untersuchung des Dynamikverlaufs auftraten, kann im Rahmen dieser Arbeit nicht verlässlich entschieden werden, ob es sich hier um einen eigenen

neuronalen Typ handelt oder um ein Artefakt der Ableitmethode. Zur genaueren Untersuchung wären Ableitungen mit Elektroden mit höherer Impedanz als die in der vorliegenden Arbeit verwendeten nötig.

Die Lautstärkeoptima der Synchronisation stimmen mit den theoretischen Werten, die mit Hilfe von Simulationen der Eigenschaften von Chopper-Neuronen des CN ermittelt wurden, weitgehend überein (Bahmer & Langner, 2009; Bahmer, 2007). Im Gegensatz zu der Annahme von Bahmer (2007) sprechen die Daten zu Synchronisation und Rate bei verschiedenen Modulationsgraden und Lautstärken aber dagegen, dass Neurone mit schmalem und breitem Dynamikbereich sowie Lautstärkeoptimum Unterklassen desselben Typus sind. In der vorliegenden Arbeit sind alle drei Dynamiktypen klar voneinander abgegrenzt und bilden kein Kontinuum. Latenzen, PSTH-Typen und Frequenzabstimmungs-Charakteristiken der Einheiten mit unterschiedlichen Dynamikbereichen sprechen dafür, dass sie Eingänge aus den gleichen vorgeschalteten Verarbeitungszentren bekommen. Die Verknüpfung mit jeweils bestimmten Arten der Periodizitätsabstimmung lässt jedoch vermuten, dass die Eingänge unterschiedlich gewichtet sind. Daraus resultiert eine unterschiedliche Signalverarbeitung der Einheiten, die zur Extraktion unterschiedlicher Signalparameter beiträgt. Dabei ist es, wie bereits beschrieben, wahrscheinlich, dass Einheiten mit breitem bzw. schmalem Dynamikbereich, eine unterschiedliche Integrationsbreite ihrer Eingänge zugrundeliegt (Bahmer & Langner, 2009; Bahmer, 2007).

4.4.4 Raten-Codierung von Lautstärke und Modulationsgrad

In Abbildung 3.31 wird die Änderung der neuronalen Antwortrate, die durch eine Lautstärkeänderung hervorgerufen wird, mit der Ratenänderung in Folge einer Änderung des Modulationsgrades verglichen. In diesen Vergleich flossen nur Einheiten ein, bei denen die maximal untersuchte Lautstärke mindestens 70 dB über der Antwortschwelle lag. Innerhalb dieser Gruppe konnte zwischen Einheiten mit schmaler und Einheiten mit breiter Lautstärkedynamik unterschieden werden. Bei Einheiten mit schmaler Lautstärkedynamik und Ratensättigung bei Lautstärken von 30 bis 40 dB über der Schwelle ist der Ratenanstieg mit steigender Modulationstiefe deutlich schwächer, als bei Einheiten mit breiter Lautstärkedynamik und einem nahezu monotonen Ratenanstieg. Ab einem Modulationsgrad von etwa 60% flacht die Kurve bei Einheiten mit schmaler Dynamik deutlich ab. Während Einheiten mit breiter Lautstärkedynamik ebenfalls einen flacheren Kurvenverlauf in diesem Modulationsbereich aufweisen, steigen bei ihnen die Raten dennoch etwas stärker an. Bei Einheiten mit schmaler Dynamik ändern sich die Raten mit steigendem Modulationsgrad um etwa 30%, bei Einheiten mit breiter Dynamik beträgt die Ratensteigerung etwa 45%. Die Änderung der Antwortrate mit steigender Modulationstiefe wurde in dieser Arbeit bei einer Lautstärke von 30 dB über der Schwelle durchgeführt. Bei dem in Abbildung 3.30 A

gezeigten Beispiel ist die Ratensteigerung mit steigendem Modulationsgrad etwa 30 dB über der Schwelle am größten. Das Beispiel passt damit zur hier gezeigten durchschnittlichen Ratenänderung. Das in Abbildung 3.30 B gezeigte Beispiel weicht dagegen etwas von der durchschnittlichen Antwortratenänderung ab. Die Werte liegen allerdings noch im Bereich der Standardabweichung der Durchschnittswerte.

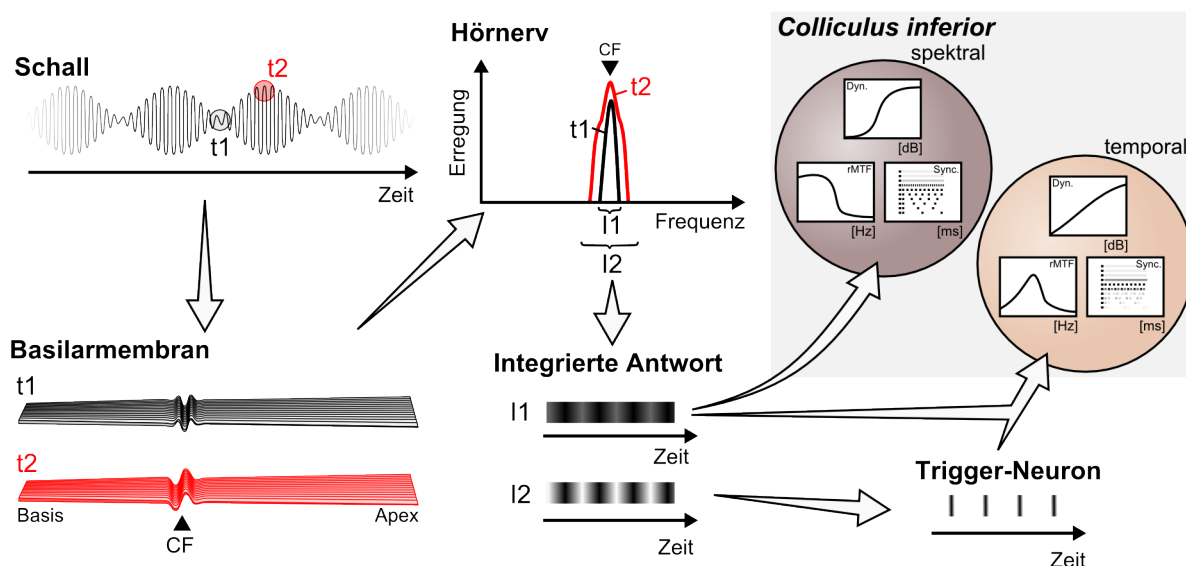


Abbildung 4.1 Modulationsübertragung bei schmal- und breitbandiger Integration

Ein sinusförmig amplitudenmoduliertes Eingangssignal (links oben), führt zu verschiedenen Zeitpunkten (t_1 und t_2) zu einer unterschiedlichen Ausprägung der Wanderwelle bei CF auf der Basilarmembran (links unten). Dies ist auch der Fall, wenn die spektralen Seitenbanden des Signals nicht räumlich aufgelöst werden können. Daher kommt es zu unterschiedlichen spektralen Erregungsbreiten im Hörnerv (Mitte oben). Unterschiedlich breite Integrationsfenster für die neuronalen Eingänge (I_1 und I_2) führen daher zu unterschiedlichen zeitlichen Antwortmustern (Mitte unten). In einem schmalen Integrationsfenster (I_1) erfolgt die Codierung der Amplitudenschwankungen des Eingangssignals lediglich eine vergleichsweise geringe Erregungsmodulation an CF. Eine Lautstärke-abhängige Grundaktivität bleibt stets auf einem erhöhten Niveau. Ein breiteres Integrationsfenster (I_2) führt dagegen zu stärker ausgeprägten signalamplitudenabhängigen Schwankungen der neuronalen Antwortrate, da in den Erregungsrandbereichen stets der volle Dynamikbereich einer Hörnervfaser (~ 30 dB) für eine Modulationscodierung zur Verfügung steht. Diese verstärkte Antwortmodulation eines breiteren Integrationsfensters wird durch die Übertragung an ein Onset-Neuron noch weiter verschärft (unten rechts). Solch ein Onset-Neuron kann daher als Zeitgeber oder Trigger innerhalb einer Koinzidenzcodierung der Signalperiode fungieren (Bahmer & Langner, 2009; Bahmer, 2007; Langner, 1992). Aber auch schmalbandig integrierte neuronale Antworten um CF werden an den IC weitergegeben (rechts oben). Im Zusammenspiel mit den z.T. breitbandigen Eingängen des Koinzidenzdetektionsweges (vgl. Abbildung 1.5 und Ochse, 2004; Langner, 1992; Langner & Schreiner, 1988) kommt es dann zu einer temporalen Verarbeitung und damit zu einer Ratencodierung der Periodizitätsinformation. Koinzidenzneurone der Periodizitätsverarbeitung haben daher typischerweise eine breite Lautstärkedynamik, sowie Periodizitäts-Bandpassabstimmung für Rate und Synchronisation. Schmalbandige Eingänge in den IC, die nicht dem Koinzidenzdetektionsweg folgen, haben dementsprechend eine schmale Lautstärkedynamik sowie Tiefpass-Charakteristik für Rate und Synchronisation.

Vergleicht man die relative Ratenänderung bei steigendem Modulationsgrad mit den Ratenänderungen, die durch eine Erhöhung der Lautstärke hervorgerufen werden, wird deutlich, dass die Ratenänderung mit steigendem Modulationsgrad von 10 bis 100% bei Einheiten mit schmaler Dynamik etwa einer Ratenänderung entspricht, wie die durch eine Änderung der Lautstärke um 12 dB (vgl. Abbildung 3.31 C). Bei Einheiten mit breiter Dynamik sind dies etwa 35 dB (vgl. Abbildung 3.31 D). Somit wird der Modulationsgrad eines

Signals deutlich stärker in der neuronalen Antwortrate von Einheiten mit breiter Lautstärkedynamik repräsentiert als in den Antworten von Einheiten mit schmaler Dynamik. Auch dies hängt möglicherweise mit der Integrationsbreite des Eingangsbereichs zusammen, wie in Abbildung 4.1 illustriert.

Hörnervfasern haben meist einen schmalen Dynamikbereich (Taberner & Liberman, 2005), dessen Breite vergleichbar ist mit der in der vorliegenden Arbeit ermittelten Dynamikbreite von Einheiten mit schmalem Dynamikbereich im IC. Eine breitere Integration über viele Hörnervfasern um CF führt aber nicht nur zu einem größeren Lautstärkedynamikbereich (May & Sachs, 1992), sondern kann auch in eine verstärkte und phasentreue Synchronisation der Antworten von Onset Neuronen übertragen werden (Gai et al., 2010; Bahmer & Langner, 2009; Bahmer, 2007). Dabei steht für die Modulationsübertragung der volle Dynamikbereich von Hörnervfasern an den Rändern des Integrationsbereichs, und damit ca. 30 dB zur Verfügung (vgl. Abbildung 4.1). Dennoch geht durch das Zusammentreffen von breit- und schmalbandigen sowie unverzögerten und verzögerten Eingängen im IC bei Signalperioden unterhalb und oberhalb von BMF die Synchronisation teilweise verloren, sodass seltener eine Tiefpasscharakteristik der Synchronisation bei Einheiten mit breitem Dynamikbereich auftritt.

4.5 Mögliche Bedeutung der Befunde für die Hörwahrnehmung

Die Verarbeitung von reinen Tönen durch die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Einheiten zeigt, dass es sich bei diesen Einheiten weitgehend um eine repräsentative Auswahl für den IC von Nagern handelt (vgl. Abschnitt 4.1 und Abschnitt 4.2). Somit können anhand der Befunde dieser Arbeiten Rückschlüsse auf die Funktionsweise von verhältnismäßig unspezialisierten Hörsystemen⁴, zu denen auch das des Menschen gerechnet wird, ziehen. Lediglich die Überrepräsentation des Frequenzbereichs zwischen 1 kHz und 2 kHz stellt eine Auffälligkeit innerhalb des ausgewerteten Datensatzes dar (vgl. Abschnitt 4.2.2.1). Für die meisten Betrachtungen fällt sie aber nicht ins Gewicht.

Der wichtigste Befund der vorliegenden Arbeit ist die Aufteilung von Einheiten des IC in solche mit breitem und solche mit schmalem Lautstärkedynamikbereich (vgl. Abschnitt 4.4.1). Es konnte gezeigt werden, dass es zwischen der Verarbeitung von Lautstärken und der Periodizitätsverarbeitung einen Zusammenhang gibt (vgl. Abschnitt 4.4.2). Der Zusammenhang ergibt sich vermutlich aus der Integrationsbreite der Eingänge in den IC (vgl. Abbildung 4.1). Für eine effektive Koinzidenzdetektion nach dem Modell von Langner (1992; vgl. Abschnitt 1.5) ist ein zuverlässiger Zeitgeber („Trigger“) notwendig. Bahmer und Langner

⁴ Die mongolische Wüstenrennmaus wird in der Hörforschung allgemein als auditorisch unspezialisiert angesehen (Ehret, 2009; Sakai & Suga, 2001, 2002), obgleich die Tieffrequenzanpassung des Gehörs auch eine gewisse Spezialisierung darstellt.

(2007 und 2009) konnten anhand von Simulationen die zeitgenaue Modulationsübertragung mit Hilfe von Onset-Neuronen des CN und deren breiten spektralen Integration erklären. In der vorliegenden Arbeit wird die breite Integration anhand des Lautstärkedynamikbereichs als Eigenschaft der Eingänge in den IC gezeigt und in direkte Verbindung mit einer Periodizitätsanalyse gesetzt (vgl. Abschnitte 4.4.2, 4.4.3 und 4.4.4). Einheiten mit Bandpassabstimmung hatten zu 84% (Rate) bzw. 77% (Synchronisation) einen breiten Dynamikbereich.

Demgegenüber stehen Einheiten mit schmalen Dynamikbereich und dementsprechend einem schmalen Integrationsbereich. Sie können zwar die Signalmodulation in Form von synchroner neuronaler Aktivität übertragen (94% dieser Neurone haben eine Synchronisations-Tief-, All- oder Bandpass-Charakteristik), aber selten eine Bandpassabstimmung für bestimmte Signalperioden zeigten (12% der Raten-Bandpässe, bzw. 23% der Synchronisations-Bandpässe).

Nach dieser Aufteilung zeigen im IC 48% der Neurone eine temporale Verarbeitung, d.h. einer Verarbeitung der zeitlichen Struktur komplexer Signale durch breite Integration, und 44% der Neurone sind vorwiegend an der spektralen Verarbeitung beteiligt, das heißt, sie übertragen Signalen aus einem kleinen Frequenzbereich der Basilarmembran. Dazu passt der Befund von Biebel und Langner (2002), dass Einheiten mit einer Bandpassabstimmung auf die Signalperiodizität auch dann auf die entsprechende Signalperiode reagieren, wenn die Trägerfrequenz nicht bei CF gewählt wird.

Ein Vergleich der Antwortratenänderung bei steigender Lautstärke und steigendem Modulationsgrad legt nahe, dass bei Einheiten mit breitem Dynamikbereich stets die etwa 30 bis 40 dB Dynamikumfang von Hörnervfasern für die Übertragung der Periodizitätsinformation zur Verfügung stehen. Im IC wird dann die Periodizitätsinformation, besonders für kurze Signalperioden in einen Ratencode umgewandelt, der über den Thalamus an den Cortex übertragen werden kann.

Ausgehend von den hier vorgelegten Ergebnissen lassen sich einige Überlegungen zur funktionellen Bedeutung von spektraler und temporaler Verarbeitung bei der Wahrnehmung von Tonhöhe anstellen. In psychoakustischen Experimenten wurde beschrieben, dass normal hörende Menschen sich entweder einer „holistischen“ („Grundtonhörer“; temporal) oder einer „spektralen“ („Obertonhörer“) Hörstrategie bei der Entscheidung über die Tonhöhe von komplexen Signalen bedienen (Wengenroth et al., 2010; Schneider & Wengenroth, 2009; Schneider et al., 2005). Dabei liegen häufig Mischformen vor und die Präferenzen können sich mit der Signalstruktur ändern. So orientieren sich Hörer mit einer spektralen Hörstrategie bei Signalen mit zahlreichen Obertönen und engen Frequenzabständen zum Teil wieder an der Grundfrequenz. Interessanterweise gibt es aber deutliche Gruppierungen bei den extremen der Verteilung, d.h. bei ‚reinen‘ Grundtonhörern (holistisch, temporal) und

‚reinen‘ Obertonhörern (spektral). Im Tierversuch in der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass beide Strategien möglicherweise bereits im Mittelhirn angelegt sind. Dabei treten die Einheiten des spektralen (schmaler Dynamikbereich, schmaler Integrationsbereich) und des temporalen (breiter Dynamikbereich, breiter Integrationsbereich) bei der Wüstenrennmaus in einem etwa ausgeglichenen Verhältnis (44% zu 48%) auf. Übertragen auf den Menschen könnte dies dafür sprechen, dass im Verhältnis entweder Einheiten des einen oder des anderen Verarbeitungstyps bei Grund- und Obertonhörern überwiegen. Dies könnte entweder auf genetischer Veranlagung beruhen oder durch eine Prägung für eine bestimmte Hörpräferenz während der Entwicklung zustande kommen. Da die entsprechenden Einheiten des auditorischen Mittelhirns bei der Verarbeitung mehrerer Signaleigenschaften beteiligt sind, ist zu vermuten dass ein individuell unterschiedliches Verhältnis von Einheiten mit schmalem und breitem Dynamikbereich zueinander auch Auswirkungen auf andere Bereiche der akustischen Wahrnehmung, wie die Frequenz- oder Lautstärkewahrnehmung, hätte. Solche Unterschiede wurden aber bisher nicht beobachtet. Das macht eine genetische Veranlagung unwahrscheinlich.

Möglich ist, dass beide Verarbeitungstypen in etwa gleichem Maße angelegt werden, aber im Laufe der Entwicklung der Hörwahrnehmung einer der beiden Hörstrategien die vorrangige Bedeutung bei der Beurteilung von Tonhöhe eingeräumt wird. Eine solche Gewichtung der Signaleigenschaften bei der Wahrnehmung könnte auf Ebene des Cortex stattfinden. Dazu würde passen, dass es sowohl unterschiedlich starke Aktivierungen als auch strukturelle Unterschiede in der Ausprägung der primären Hörrinde (Brodmann-Areal 41, Heschl'sche Querwindungen) in der rechten (Obertonhörern) und linken Hirnhälfte (Grundtonhörern) gibt (Wengenroth et al., 2010; Schneider et al., 2005, 2006). Dabei ist die Lateralisierung bei professionellen Musikern stärker ausgeprägt als bei Amateur- oder Nicht-Musikern mit gleicher Hörpräferenz. Dies ist ein möglicher Hinweis auf einen Trainingseffekt in Verbindung mit einer vorexistierenden Veranlagung. Dabei würde eine Veranlagung oder entwicklungsbedingte Präferenz für eine Hörstrategie z.B. die Instrumentenwahl beeinflussen (Schneider, 2006; Schneider et al., 2006) und ein fortgesetztes Training mit dem zur Hörstrategie passenden Instrument die Hörstrategie weiter verfestigen. Nach Schneider (2006) präferieren Grundtonhörer Instrumente mit höherer Stimmlage (z.B. Klavier, Flöte), während Obertonhörer tiefer gestimmte Instrumente (z.B. Orgel, Tuba) vorziehen.

Dazu passt möglicherweise, dass in der vorliegenden Arbeit Einheiten mit breiter Lautstärkedynamik und vorwiegender Bandpassabstimmung für Signalperiodizität häufig höhere CFs hatten als Einheiten mit schmaler Dynamik und Tiefpassabstimmung (vgl. Abbildung 3.28 A und C). Für ein SAM-Signal werden bei höheren Trägerfrequenzen (hier $f_c \sim CF$) die Seitenbanden (CF-Seitenbande = f_m) erst für wesentlich höhere Modulationsfrequenzen getrennt repräsentiert werden als bei niedrigen Trägern.

Dementsprechend könnte hier die temporale Verarbeitung effektiver für die Bestimmung der Signalperiode, die der Grundfrequenz entspricht, sein, als eine spektrale. Zum Teil wird die Tonhöhenanalyse mit der rechten Gehirnhälfte assoziiert (Hyde et al., 2008). Dies könnte man als Hinweis darauf interpretieren, dass der spektralen Analyse möglicherweise im Allgemeinen die größere Bedeutung zugemessen wird. Auch die Ergebnisse einiger psychoakustischer Untersuchungen deuten darauf hin, dass eine rein spektrale Hörstrategie häufiger auftritt, als eine rein temporale Hörstrategie (Verhältnis 60:40 in Schneider & Wengenroth, 2009). Zudem gibt es Hinweise darauf, dass eine Lateralisierung der Tonhöhenwahrnehmung, beim Menschen bereits vom Hirnstamm an erfolgt (Giraud et al., 2000). In der vorliegenden Arbeit wurde allerdings ausschließlich der linke IC untersucht, sodass sich keine Aussage über eine mögliche Lateralisierung treffen lässt.

Es stellt sich die Frage, ob es einen Zusammenhang zwischen Grund- und Obertonpräferenz bei der Beurteilung der Signalperiode und der als „absolutes Gehör“ bekannten Fähigkeit gibt, die Tonhöhe von Klängen exakt – und nicht nur in Relation zueinander – zu bestimmen. Es ist bekannt, dass eine musikalische Ausbildung im Kindesalter zur Ausprägung eines absoluten Gehörs beiträgt (Zatorre, 2003). Menschen mit absolutem Gehör haben im Mittel auch eine stärkere Vernetzung auditorischer Cortex-Areale als Menschen ohne diese Fähigkeit (Loui et al., 2012). Es gibt auch Hinweise darauf, dass die globalere Verarbeitung bei Absoluthörern die Verarbeitungsgeschwindigkeit gegenüber Relativhörern herabsetzt (Ziv & Radin, 2014). Aus diesen Befunden zum absoluten Gehör und den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ergibt sich eine mögliche Hypothese zur neuronalen Verarbeitung bei der absoluten Tonhöhenwahrnehmung. In der Anlage sind sowohl spektrale als auch temporale Verarbeitungswege vorhanden. Da die spektrale Verarbeitung auf der grundlegenden Frequenzanalyse der Basilarmembran fußt und die temporale Analyse dagegen eine neuronale Rekonstruktion (z.B. durch Koinzidenzdetektion) darstellt, ist die spektrale Verarbeitung möglicherweise der robustere Mechanismus, da er nur eine cochleotopie Frequenzabbildung voraussetzt. Allerdings kann in der Entwicklung auch eine Präferenz des temporalen Verarbeitungsweges ausgeprägt werden. Mögliche Ursachen sind nicht erforscht, könnten aber z.B. in der akustischen Kulisse frühkindlicher Hörerfahrungen bedingt sein. Am häufigsten treten aber Mischformen der Wahrnehmung mit unterschiedlicher Gewichtung beider Verarbeitungswege auf. Ob die Tonhöhenentscheidung basierend auf spektraler oder temporaler Information getroffen wird, ist dabei signalabhängig. Eine allgemeine frühkindliche musikalische Erziehung, d.h. ohne Festlegung auf ein bestimmtes Instrument, könnte nun in verstärktem Maße dazu führen, dass auf kortikaler Ebene ein Abgleich zwischen spektraler und temporaler Information erfolgt. So könnte die temporale Wahrnehmung gewissermaßen anhand der spektralen Wahrnehmung „kalibriert“ werden, sodass beide Systeme zum gleichen Wahrnehmungsergebnis führen.

Beim Abrufen der entsprechenden Informationen („analytische Verarbeitung“) während der Entscheidung über eine Tonhöhe kommt es dementsprechend zu einem Mehraufwand, der in einer längeren Latenz der für die Tonhöhenentscheidung bei Absoluthörern führt.

Eine Möglichkeit diese Hypothese zu testen besteht darin, Absolut Hörer und Relativ Hörer Tonhöhenentscheidungen bei reinen Tönen, amplitudenmodulierten Rauschen und komplexen Klängen treffen zu lassen. Die Latenzen beider Gruppen sollten für reine Töne und moduliertes Rauschen im selben Bereich liegen und nur für komplexe Klänge voneinander abweichen, falls die Hypothese zutrifft und grundsätzlich sollten der temporale und der spektrale Verarbeitungsweg gleichermaßen angelegt sein.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass auf Ebene des Mittelhirns bei Säugern sowohl eine spektrale als auch eine temporale Verarbeitung von Signaleigenschaften stattfindet. Die Verarbeitungswege sind dabei offenbar getrennt. Spektrale Verarbeitung wird durch schmalbandige Integration von Hörnervaktivität vermittelt und an den IC ‚weitergereicht‘. Temporale Verarbeitung basiert dagegen auf einem Zusammenspiel schmalbandiger und breitbandiger integrierter Hörnervaktivität. Die Periodizitätsinformation wird daraus erst auf Ebene des IC rekonstruiert. Die gleichzeitige Anlage beider Verarbeitungen liefert mögliche Erklärungsansätze für die Entwicklung einer Grundton- oder Obertonpräferenz bei der Tonhöhenbeurteilung, sowie einer modellhaften Vorstellung über die Verarbeitungsvernetzung bei der Ausbildung einer absoluten Tonhöhenwahrnehmung. Die hieraus gewonnenen Erkenntnisse sind möglicherweise relevant bei der Behandlung von Hörschädigungen. Es ist z.B. denkbar, dass bei einer Cochlea-Implantation zur Behandlung eines vollständigen Hörverlusts, die anlagebedingte Hörpräferenz eines Patienten bedacht werden muss um die beste Codierungsstrategie für das Implantat zu wählen. Besonders bei einer einseitigen Ertaubung könnte die Berücksichtigung der Verarbeitungspräferenz auf der hörenden Seite über den Implantationserfolg entscheiden.

Literaturverzeichnis

- Adams. (1997). Projections from octopus cells of the posteroventral cochlear nucleus to the ventral nucleus of the lateral lemniscus in cat and human. *Auditory Neuroscience*, 3(4), 335–50.
- Aitkin. (1991). Rate-level functions of neurons in the inferior colliculus of cats measured with the use of free-field sound stimuli. *Journal of neurophysiology*, 65(2), 383–92.
- Aitkin, Anderson, & Brugge. (1970). Tonotopic organization and discharge characteristics of single neurons in nuclei of the lateral lemniscus of the cat. *Journal of neurophysiology*, 33(3), 421–40.
- Aitkin, & Dunlop. (1968). Interplay of excitation and inhibition in the cat medial geniculate body. *Journal of neurophysiology*, 31(1), 44–61.
- Alkhatib, Biebel, & Smolders. (2006). Inhibitory and excitatory response areas of neurons in the central nucleus of the inferior colliculus in unanesthetized chinchillas. *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation cérébrale*, 174(1), 124–43.
- Angelini, Ascoli, Frediani, & Petracchi. (1986). Transient Photoresponses of a Phototactic Microorganism, *Haematococcus Pluvialis*, Revealed by Light Scattering. *Biophysical Journal*, 50(5), 929–36.
- Arkett, Mackie, & Meech. (1988). Hair cell mechanoreception in the jellyfish *Aglantha digitale*. *Journal of experimental biology*, 135, 329–42.
- Aschoff, Müller, & Ott. (1988). Origin of cochlea efferents in some gerbil species. A comparative anatomical study with fluorescent tracers. *Experimental brain research*, 71(2), 252–61.
- Atencio, & Schreiner. (2012). Spectrotemporal processing in spectral tuning modules of cat primary auditory cortex. *PloS one*, 7(2), e31537.
- Babalian, Ryugo, & Rouiller. (2003). Discharge properties of identified cochlear nucleus neurons and auditory nerve fibers in response to repetitive electrical stimulation of the auditory nerve. *Experimental Brain Research*, 153(4), 452–60.
- Bahmer. (2007). *Computer simulation of chopper neurons: intrinsic oscillations and temporal processing in the auditory system*. Technische Universität Darmstadt.
- Bahmer, & Langner. (2006a). Oscillating neurons in the cochlear nucleus: I. Experimental basis of a simulation paradigm. *Biological Cybernetics*, 95(4), 371–79.
- Bahmer, & Langner. (2006b). Oscillating neurons in the cochlear nucleus: II. Simulation results. *Biological cybernetics*, 95(4), 381–92.
- Bahmer, & Langner. (2007). Oscillating neurons in the cochlear nucleus: Experimental evidences for a new simulation topology, simulation results, and consequences for pitch perception. Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society 2007.

- Bahmer, & Langner. (2009). A simulation of chopper neurons in the cochlear nucleus with wideband input from onset neurons. *Biological cybernetics*, 100(1), 21–33.
- Bajo Lorenzana, & King. (2012). Cortical modulation of auditory processing in the midbrain. *Frontiers in neural circuits*, 6(January), 114.
- Batra, & Fitzpatrick. (2002). Monaural and binaural processing in the ventral nucleus of the lateral lemniscus: a major source of inhibition to the inferior colliculus. *Hearing Research*, 168(1-2), 90–97.
- Baumhoff. (2004). *Nachweis GABAerger und glycinerger Inhibition bei der Verarbeitung akustischer Signale im auditorischen Mittelhirn der Mongolischen Wüstenrennmaus (Meriones unguiculatus)*. Corpus. TU-Darmstadt, FB10.
- Bazwinsky, Härtig, & Rübsamen. (2008). Characterization of cochlear nucleus principal cells of *Meriones unguiculatus* and *Monodelphis domestica* by use of calcium-binding protein immunolabeling. *Journal of chemical neuroanatomy*, 35(1), 158–74.
- Behrend, Brand, Kapfer, & Grothe. (2002). Auditory response properties in the superior paraolivary nucleus of the gerbil. *Journal of Neurophysiology*, 87(6), 2915–28.
- Benson, & Cant. (2008). The ventral nucleus of the lateral lemniscus of the gerbil (*Meriones unguiculatus*): organization of connections with the cochlear nucleus and the inferior colliculus. *The Journal of comparative neurology*, 510(6), 673–90.
- Biebel. (1997). *Der Einfluß lokaler Netzwerkeigenschaften auf die Verarbeitung komplexer periodischer Signale Elektrophysiologische Untersuchungen im Auditorischen Mittelhirn von Nagetieren (Chinchilla laniger)*. Darmstadt: TU Darmstadt.
- Binns, Withington, & Keating. (1992). Post-crucial Period Effects of Auditory Experience and Deprivation on the Guinea-pig Superior Collicular Map of Auditory Space. *The European journal of neuroscience*, 4(12), 1333–42.
- Brand, Behrend, Marquardt, McAlpine, & Grothe. (2002). Precise inhibition is essential for microsecond interaural time difference coding. *Nature*, 417(6888), 543–47.
- Braun. (2000). Inferior colliculus as candidate for pitch extraction: multiple support from statistics of bilateral spontaneous otoacoustic emissions. *Hearing research*, 145(1-2), 130–40.
- Brugge, Dubrovsky, Aitkin, & Anderson. (1969). Sensitivity of single neurons in auditory cortex of cat to binaural tonal stimulation; effects of varying interaural time and intensity. *Journal of neurophysiology*, 32(6), 1005–24.
- Buzsáki. (2006). *Rhythms of the Brain*. Oxford University Press.
- Camalet, Duke, Jülicher, & Prost. (2000). Auditory sensitivity provided by self-tuned critical oscillations of hair cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(7), 3183–88.
- Cant, & Benson. (2003). Parallel auditory pathways: projection patterns of the different neuronal populations in the dorsal and ventral cochlear nuclei. *Brain Research Bulletin*, 60(5-6), 457–74.

- Cant, & Benson. (2005). An atlas of the inferior colliculus of the gerbil in three dimensions. *Hearing research*, 206(1-2), 12–27.
- Cant, & Benson. (2006). Organization of the inferior colliculus of the gerbil (*Meriones unguiculatus*): differences in distribution of projections from the cochlear nuclei and the superior olivary complex. *The Journal of comparative neurology*, 495(5), 511–28.
- Cant, & Benson. (2008). Organization of the inferior colliculus of the gerbil (*Meriones unguiculatus*): projections from the cochlear nucleus. *Neuroscience*, 154(1), 206–17.
- Carlson, & Glick. (1989). Cerebral lateralization as a source of interindividual differences in behavior. *Experientia*, 45(9), 788–98.
- Carney. (1994). Spatiotemporal encoding of sound level: Models for normal encoding and recruitment of loudness. *Hearing research*, 76(1094), 31–44.
- Carr, & Soares. (2002). Evolutionary convergence and shared computational principles in the auditory system. *Brain, behavior and evolution*, 59(5-6), 294–311.
- Christensen-Dalsgaard, & Carr. (2008). Evolution of a sensory novelty: Tympanic ears and the associated neural processing. *Brain Research Bulletin*, 75(2-4), 365–70.
- Cooper, & Yates. (1994). Nonlinear input-output functions derived from the responses of guinea-pig cochlear nerve fibres: variations with characteristic frequency. *Hearing research*, 78(2), 221–34.
- Coote, & Rees. (2008). The distribution of nitric oxide synthase in the inferior colliculus of guinea pig. *Neuroscience*, 154(1), 218–25.
- Corfield, Kubke, Parsons, Wild, & Köppl. (2011). Evidence for an Auditory Fovea in the New Zealand Kiwi (*Apteryx mantelli*). *PloS one*, 6(8), e23771.
- Davis, Ramachandran, & May. (1999). Single-unit responses in the inferior colliculus of decerebrate cats II. Sensitivity to interaural level differences. *Journal of Neurophysiology*, 82(1), 164–75.
- De Cheveigné. (2005). Pitch perception models. In Fay & Popper (Eds.), *Pitch* (pp. 169–233). Springer.
- De La Rochefoucauld, Kachroo, & Olson. (2010). Ossicular motion related to middle ear transmission delay in gerbil. *Hearing research*, 270(1-2), 158–72.
- Dean, Robinson, Harper, & McAlpine. (2008). Rapid neural adaptation to sound level statistics. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 28(25), 6430–38.
- DiMattina, & Wang. (2006). Virtual vocalization stimuli for investigating neural representations of species-specific vocalizations. *Journal of neurophysiology*, 95(2), 1244–62.
- Doucet, Ross, Gillespie, & Ryugo. (1999). Glycine immunoreactivity of multipolar neurons in the ventral cochlear nucleus which project to the dorsal cochlear nucleus. *The Journal of comparative neurology*, 408(4), 515–31.

- Doucet, & Ryugo. (1997). Projections from the ventral cochlear nucleus to the dorsal cochlear nucleus in rats. *J. Comp Neurol.*, 385(0021-9967 (Print) LA - eng PT - Journal Article PT - Research Support, U.S. Gov't, P.H.S SB - IM), 245–64.
- Eckert, Naitoh, & Friedman. (1972). Sensory mechanisms in Paramecium. I. Two components of the electric response to mechanical stimulation of the anterior surface. *The Journal of experimental biology*, 56(3), 683–94.
- Eggermont. (2002). Temporal modulation transfer functions in cat primary auditory cortex: separating stimulus effects from neural mechanisms. *Journal of neurophysiology*, 87(1), 305–21.
- Egorova, & Ehret. (2008). Tonotopy and inhibition in the midbrain inferior colliculus shape spectral resolution of sounds in neural critical bands. *The European journal of neuroscience*, 28(4), 675–92.
- Egorova, Ehret, Vartanian, & Esser. (2001). Frequency response areas of neurons in the mouse inferior colliculus. I. Threshold and tuning characteristics. *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation cérébrale*, 140(2), 145–61.
- Ehret. (2009). Tonotopic Organization (Maps). In Binder, Hirokawa, & Windhorst (Eds.), *Encyclopedia of Neuroscience* (pp. 4083–88). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Ehret, Egorova, Hage, & Müller. (2003). Spatial map of frequency tuning-curve shapes in the mouse inferior colliculus. *Neuroreport*, 14(10), 1365–69.
- Ehret, & Merzenich. (1988). Complex sound analysis (frequency resolution, filtering and spectral integration) by single units of the inferior colliculus of the cat. *Brain research*, 472(2), 139–63.
- Ehret, & Schreiner. (2005). Spectral and Intensity Coding in the Auditory Midbrain. In Winer & Schreiner (Eds.), *The inferior colliculus* (pp. 312–45). New York: Springer-Verlag.
- Epping, & Eggermont. (1986). Sensitivity of neurons in the auditory midbrain of the grassfrog to temporal characteristics of sound. II. Stimulation with amplitude modulated sound. *Hearing research*, 24(1), 55–72.
- Esquivel, Lins De Barros, & Debarros. (1986). Motion Of Magnetotactic Microorganisms. *Journal of experimental biology*, 121, 153–63.
- Evans. (1972a). The frequency response and other properties of single fibres in the guinea-pig cochlear nerve. *The Journal of physiology*, 226(1), 263–87.
- Evans. (1972b). The frequency response and other properties of single fibres in the guinea-pig cochlear nerve. *The Journal of physiology*, 226(1), 263–87.
- Fay, & Popper. (2000). Evolution of hearing in vertebrates: the inner ears and processing. *Hearing research*, 149(1-2), 1–10.
- Felix, & Portfors. (2007). Excitatory, inhibitory and facilitatory frequency response areas in the inferior colliculus of hearing impaired mice. *Hearing research*, 228(1-2), 212–29.

- Ferragamo, Golding, & Oertel. (1998a). Synaptic inputs to stellate cells in the ventral cochlear nucleus. *Journal of Neurophysiology*, 79(1), 51–63.
- Ferragamo, Haresign, & Simmons. (1998b). Frequency tuning, latencies, and responses to frequency-modulated sweeps in the inferior colliculus of the echolocating bat, *Eptesicus fuscus*. *Journal of comparative physiology. A, Sensory, neural, and behavioral physiology*, 182(1), 65–79.
- Ferragamo, & Oertel. (2002). Octopus cells of the mammalian ventral cochlear nucleus sense the rate of depolarization. *Journal of Neurophysiology*, 87(5), 2262–70.
- Fettiplace, & Hackney. (2006). The sensory and motor roles of auditory hair cells. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(1), 19–29.
- Fleischer. (1973). *Studien am Skelett des Gehörorgans der Säugetiere, einschließlich des Menschen. Säugetierkundliche Mitteilungen*.
- Foster, Mellott, & Schofield. (2014). Perineuronal nets and GABAergic cells in the inferior colliculus of guinea pigs. *Frontiers in neuroanatomy*, 7(January), 53.
- Friauf, & Ostwald. (1988). Divergent projections of physiologically characterized rat ventral cochlear nucleus neurons as shown by intra-axonal injection of horseradish peroxidase. *Experimental brain research*, 73(2), 263–84.
- Frisina. (2001). Subcortical neural coding mechanisms for auditory temporal processing. *Hearing research*, 158(1-2), 1–27.
- Frisina, Smith, & Chamberlain. (1990). Encoding of amplitude modulation in the gerbil cochlear nucleus: II. Possible neural mechanisms. *Hearing research*, 44(2-3), 123–41.
- Fritzsche, & Beisel. (2001). Evolution and development of the vertebrate ear. *Brain research bulletin*, 55(6), 711–21.
- Fritzsche, & Beisel. (2004). Keeping sensory cells and evolving neurons to connect them to the brain: molecular conservation and novelties in vertebrate ear development. *Brain, behavior and evolution*, 64(3), 182–97.
- Fu, Mei, Cheng, Bai, Tang, Jen, & Chen. (2013). Local neuronal circuits that may shape the discharge patterns of inferior collicular neurons. *Neuroscience bulletin*, 29(5), 541–52.
- Gai, Doiron, & Rinzel. (2010). Slope-based stochastic resonance: how noise enables phasic neurons to encode slow signals. *PLoS computational biology*, 6(6), e1000825.
- Galazyuk, & Feng. (2001a). Oscillation may play a role in time domain central auditory processing. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 21(11), RC147.
- Galazyuk, & Feng. (2001b). Neural oscillation and time domain processing in the inferior colliculus. In *E12 Auditory Pathways, Midbrain I*.
- Galazyuk, Lin, Llano, & Feng. (2005). Leading inhibition to neural oscillation is important for time-domain processing in the auditory midbrain. *Journal of neurophysiology*, 94(1), 314–26.

- Garcia-Lazaro, Ahmed, & Schnupp. (2011). Emergence of tuning to natural stimulus statistics along the central auditory pathway. *PloS one*, 6(8), e22584.
- Géléoc, & Holt. (2003). Auditory amplification: outer hair cells pres the issue. *Trends in neurosciences*, 26(3), 115–17.
- Giraud, Lorenzi, Ashburner, Wable, Johnsrude, Frackowiak, & Kleinschmidt. (2000). Representation of the temporal envelope of sounds in the human brain. *Journal of neurophysiology*, 84(3), 1588–98.
- Godey, Atencio, Bonham, Schreiner, & Cheung. (2005). Functional organization of squirrel monkey primary auditory cortex: responses to frequency-modulation sweeps. *Journal of neurophysiology*, 94(2), 1299–1311.
- Godfrey, Kiang, & Norris. (1975). Single unit activity in the posteroventral cochlear nucleus of the cat. *The Journal of comparative neurology*, 162(2), 247–68.
- Gourévitch, & Eggermont. (2007). Spatial representation of neural responses to natural and altered conspecific vocalizations in cat auditory cortex. *Journal of neurophysiology*, 97(1), 144–58.
- Grace, Quaranta, Shinn-Cunningham, & Voigt. (2008). Simulation of the Binaural Environmental Transfer Function for Gerbils Using a Boundary Element Method. *Acta Acustica united with Acustica*, 94(2), 310–20.
- Gur, Beylin, & Snodderly. (1999). Physiological properties of macaque V1 neurons are correlated with extracellular spike amplitude, duration, and polarity. *Journal of neurophysiology*, 82(3), 1451–64.
- Hackney, Osen, & Kolston. (1990). Anatomy of the cochlear nuclear complex of guinea pig. *Anatomy and embryology*, 182(2), 123–49.
- Hage, & Ehret. (2003). Mapping responses to frequency sweeps and tones in the inferior colliculus of house mice. *European Journal of Neuroscience*, 18(8), 2301–12.
- Harris, Shannon, Snyder, & Carney. (1997). Multi-unit mapping of acoustic stimuli in gerbil inferior colliculus. *Hearing research*, 108(1-2), 145–56.
- Heil. (1997). Auditory cortical onset responses revisited. II. Response strength. *Journal of neurophysiology*, 77(5), 2642–60.
- Heil, & Irvine. (1997). First-spike timing of auditory-nerve fibers and comparison with auditory cortex. *Journal of neurophysiology*, 78(5), 2438–54.
- Heil, & Neubauer. (2001). Temporal integration of sound pressure determines thresholds of auditory-nerve fibers. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 21(18), 7404–15.
- Heil, Schulze, & Langner. (1995). Ontogenetic development of periodicity coding in the inferior colliculus of the Mongolian gerbil. *Aud Neurosci*, 1(1c), 363–83.
- Heldmaier, & Neuweiler. (2003). *Vergleichende Tierphysiologie* (Vol. 1st). Berlin: Springer.

- Henderson, Onishi, Eldredge, & Davis. (1969). A comparison of chinchilla auditory evoked response and behavioral response thresholds. *Perception & Psychophysics*, 5(1), 41–45.
- Henry, McGinn, & Chole. (1980). Age-related auditory loss in the Mongolian gerbil. *Archives of oto-rhino-laryngology*, 228(4), 233–38.
- Hernández, Espinosa, Pérez-González, & Malmierca. (2005). The inferior colliculus of the rat: a quantitative analysis of monaural frequency response areas. *Neuroscience*, 132(1), 203–17.
- Herrera, Correa, Sanchez Del Campo, & Ruiz. (1988). Stellate cells and their axonal patterns in the central nucleus of the inferior colliculus of the cat (*Felis domesticus*). *Journal für Hirnforschung*, 29(4), 393–402.
- Hewitt, Meddis, & Shackleton. (1992). A computer model of a cochlear-nucleus stellate cell: responses to amplitude-modulated and pure-tone stimuli. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 91(4 Pt 1), 2096–2109.
- Huffman, Argeles, & Covey. (1998). Processing of sinusoidally amplitude modulated signals in the nuclei of the lateral lemniscus of the big brown bat, *Eptesicus fuscus*. *Hearing research*, 126(1-2), 181–200.
- Hyde, Peretz, & Zatorre. (2008). Evidence for the role of the right auditory cortex in fine pitch resolution. *Neuropsychologia*, 46(2), 632–39.
- Imig, Bibikov, Poirier, & Samson. (2000). Directionality derived from pinna-cue spectral notches in cat dorsal cochlear nucleus. *Journal of neurophysiology*, 83(2), 907–25.
- Jacobs, Nakanishi, Yuan, Camara, Nichols, & Hartenstein. (2007). Evolution of sensory structures in basal metazoa. *Integrative and Comparative Biology*, 47(5), 712–23.
- Jain, & Shore. (2006). External inferior colliculus integrates trigeminal and acoustic information: unit responses to trigeminal nucleus and acoustic stimulation in the guinea pig. *Neuroscience letters*, 395(1), 71–75.
- Jones, & Teeling. (2006). The evolution of echolocation in bats. *Trends in ecology & evolution (Personal edition)*, 21(3), 149–56.
- Joris, Schreiner, & Rees. (2004). Neural processing of amplitude-modulated sounds. *Physiological reviews*, 84(2), 541–77.
- Juiz, Helfert, Bonneau, Campos, & Altschuler. (1996). Distribution of glycine and GABA immunoreactivities in the cochlear nucleus: quantitative patterns of putative inhibitory inputs on three cell types. *Journal für Hirnforschung*, 37(4), 561–74.
- Julicher, & Prost. (1996). Spontaneous Oscillations of Collective Molecular Motors. *Physical Review Letters*, 78(23), 11. Soft Condensed Matter; Statistical Mechanics; Biological Physics.
- Kaas. (2008). The evolution of the complex sensory and motor systems of the human brain. *Brain Research Bulletin*, 75(2-4), 384–90.

- Keller, & Takahashi. (2000). Representation of temporal features of complex sounds by the discharge patterns of neurons in the owl's inferior colliculus. *Journal of neurophysiology*, 84(5), 2638–50.
- Kelly, Liscum, van Adel, & Ito. (1998). Projections from the superior olive and lateral lemniscus to tonotopic regions of the rat's inferior colliculus. *Hearing research*, 116(1-2), 43–54.
- Kiang, Sachs, & Peake. (1967). Shapes of tuning curves for single auditory-nerve fibers. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 42(6), 1341–42.
- Kitzes, Gibson, Rose, & Hind. (1978). Initial discharge latency and threshold considerations for some neurons in cochlear nuclear complex of the cat. *Journal of neurophysiology*, 41(5), 1165–82.
- Kitzes, & Semple. (1985). Single-unit responses in the inferior colliculus: effects of neonatal unilateral cochlear ablation. *Journal of neurophysiology*, 53(6), 1483–1500.
- Klug, Khan, Burger, Bauer, Hurley, Yang, ... Park. (2000). Latency as a function of intensity in auditory neurons: influences of central processing. *Hearing research*, 148(1-2), 107–23.
- Knudsen, & Konishi. (1978). A neural map of auditory space in the owl. *Science (New York, N.Y.)*, 200(4343), 795–97.
- Kohlrausch, Fassel, & Dau. (2000). The influence of carrier level and frequency on modulation and beat-detection thresholds for sinusoidal carriers. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 108(2), 723–34.
- Kolston, Osen, Hackney, Ottersen, & Storm-Mathisen. (1992). An atlas of glycine- and GABA-like immunoreactivity and colocalization in the cochlear nuclear complex of the guinea pig. *Anatomy and embryology*, 186(5), 443–65.
- Kopp-Scheinpflug, Dehmel, Dörrscheidt, & Rübsamen. (2002). Interaction of excitation and inhibition in anteroventral cochlear nucleus neurons that receive large endbulb synaptic endings. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 22(24), 11004–18.
- Kral. (2009). Frühe Hörerfahrung und sensible Entwicklungsphasen. *HNO*, 57(1), 9–16.
- Kral, Hartmann, Tillein, Heid, & Klinke. (2001). Delayed maturation and sensitive periods in the auditory cortex. *Audiology & neuro-otology*, 6(6), 346–62.
- Krishna, & Semple. (2000). Auditory temporal processing: responses to sinusoidally amplitude-modulated tones in the inferior colliculus. *Journal of neurophysiology*, 84(1), 255–73.
- Kurokawa, & Goode. (1995). Sound pressure gain produced by the human middle ear. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 113(4), 349–55.

- Kuwada, Batra, & Stanford. (1989). Monaural and binaural response properties of neurons in the inferior colliculus of the rabbit: effects of sodium pentobarbital. *Journal of neurophysiology*, 61(2), 269–82.
- Kuwada, Fitzpatrick, Batra, & Ostapoff. (2006). Sensitivity to interaural time differences in the dorsal nucleus of the lateral lemniscus of the unanesthetized rabbit: comparison with other structures. *Journal of neurophysiology*, 95(3), 1309–22.
- Ladich. (2000). Acoustic communication and the evolution of hearing in fishes. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B-Biological Sciences*, 355(1401), 1285–88.
- Lange, Burda, Wegner, Dammann, Begall, & Kawalika. (2007). Living in a “stethoscope”: burrow-acoustics promote auditory specializations in subterranean rodents. *Die Naturwissenschaften*, 94(2), 134–38.
- Langner. (1981). Neuronal mechanisms for pitch analysis in the time domain. *Experimental brain research*, 44(4), 450–54.
- Langner. (1983). Evidence for neuronal periodicity detection in the auditory system of the Guinea fowl: implications for pitch analysis in the time domain. *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation cérébrale*, 52(3), 333–55.
- Langner. (1992). Periodicity coding in the auditory system. *Hearing research*, 60(2), 115–42.
- Langner. (1997). Relative and Absolute Pitch Perception Explained by Common Neuronal Mechanisms. In Syka (Ed.), *Acoustical Signal Processing in the Auditory System* (pp. 57–64). New York: Plenum Press.
- Langner. (2005). Neuronal mechanisms underlying the perception of pitch and harmony. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1060(0077-8923 (Print) LA - eng PT - Journal Article PT - Review SB - IM), 50–52.
- Langner, Albert, & Briede. (2002). Temporal and spatial coding of periodicity information in the inferior colliculus of awake chinchilla (Chinchilla laniger). *Hearing research*, 168(1-2), 110–30.
- Langner, & Schreiner. (1988). Periodicity coding in the inferior colliculus of the cat. I. Neuronal mechanisms. *J. Neurophysiol.*, 60(6), 1799–1822.
- Langner, Schreiner, & Merzenich. (1987). Covariation of latency and temporal resolution in the inferior colliculus of the cat. *Hearing research*, 31(2), 197–201.
- Langner, Simonis, Braun, & Ochse. (2003). Evidence for a Pitch Helix in the Ventral Nucleus of the Lateral Lemniscus in the Gerbil. In *Association for Research in ...* (p. 1996). Institute of Zoology, Darmstadt University of Technology, Darmstadt, Germany.
- Lay. (1972). The anatomy, physiology, functional significance and evolution of specialized hearing organs of gerbilline rodents. *Journal of morphology*, 138(1), 41–120.

- Le Beau, Malmierca, & Rees. (2001). Iontophoresis in vivo demonstrates a key role for GABA(A) and glycinergic inhibition in shaping frequency response areas in the inferior colliculus of guinea pig. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 21(18), 7303–12.
- LeBeau, Rees, & Malmierca. (1996). Contribution of GABA- and glycine-mediated inhibition to the monaural temporal response properties of neurons in the inferior colliculus. *Journal of neurophysiology*, 75(2), 902–19.
- Lewicki. (1998). A review of methods for spike sorting: the detection and classification of neural action potentials. *Network (Bristol, England)*, 9(4), R53–78.
- Lieberman. (2002). On the nature and evolution of the neural bases of human language. *Yearbook of Physical Anthropology*, Vol 45, 45(S35), 36–62.
- Liu, Palmer, & Wallace. (2006). Phase-locked responses to pure tones in the inferior colliculus. *Journal of neurophysiology*, 95(3), 1926–35.
- Loeb. (1985). The functional replacement of the ear. *Scientific American*, 252(2), 104–11.
- Loftus, Bishop, & Oliver. (2010). Differential patterns of inputs create functional zones in central nucleus of inferior colliculus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 30(40), 13396–408.
- Loui, Zamm, & Schlaug. (2012). Enhanced functional networks in absolute pitch. *NeuroImage*, 63(2), 632–40.
- Lu, & Jen. (2001). GABAergic and glycinergic neural inhibition in excitatory frequency tuning of bat inferior collicular neurons. *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation cérébrale*, 141(3), 331–39.
- Maddock, & Shapiro. (1993). Polar location of the chemoreceptor complex in the Escherichia coli cell. *Science (New York, N.Y.)*, 259(5102), 1717–23.
- Malmierca. (2004). The Inferior Colliculus: A Center for Convergence of Ascending and Descending Auditory Information. *Neuroembryology and Aging*, 3(4), 215–29.
- Malmierca, Hernández, Antunes, & Rees. (2009). Divergent and point-to-point connections in the commissural pathway between the inferior colliculi. *The Journal of comparative neurology*, 514(3), 226–39.
- Malmierca, Izquierdo, Cristaudo, Hernández, Pérez-González, Covey, & Oliver. (2008). A discontinuous tonotopic organization in the inferior colliculus of the rat. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 28(18), 4767–76.
- Malmierca, Leergaard, Bajo Lorenzana, Bjaalie, Merchán, & Merchan. (1998). Anatomic evidence of a three-dimensional mosaic pattern of tonotopic organization in the ventral complex of the lateral lemniscus in cat. *Journal of Neuroscience*, 18(24), 10603–18.
- Malmierca, Merchán, Henkel, & Oliver. (2002). Direct projections from cochlear nuclear complex to auditory thalamus in the rat. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 22(24), 10891–97.

- Malmierca, Rees, Le Beau, & Bjaalie. (1995). Laminar organization of frequency-defined local axons within and between the inferior colliculi of the guinea pig. *The Journal of comparative neurology*, 357(1), 124–44.
- Manley, Köppl, & Köppl. (1998). Phylogenetic development of the cochlea and its innervation. *Current Opinion in Neurobiology*, 8(4), 468–74.
- Markovitz, Tang, & Lim. (2013). Tonotopic and localized pathways from primary auditory cortex to the central nucleus of the inferior colliculus. *Frontiers in neural circuits*, 7(April), 77.
- Marler. (1961). The logical analysis of animal communication. *Journal of theoretical biology*, 1, 295–317.
- May. (2000). Role of the dorsal cochlear nucleus in the sound localization behavior of cats. *Hearing research*, 148(1-2), 74–87.
- May, & Sachs. (1992). Dynamic range of neural rate responses in the ventral cochlear nucleus of awake cats. *Journal of neurophysiology*, 68(5), 1589–1602.
- Mayko, Roberts, & Portfors. (2012). Inhibition shapes selectivity to vocalizations in the inferior colliculus of awake mice. *Frontiers in neural circuits*, 6(October), 73.
- McCreery, Han, Pikov, Yadav, & Pannu. (2013). Encoding of the amplitude modulation of pulsatile electrical stimulation in the feline cochlear nucleus by neurons in the inferior colliculus; effects of stimulus pulse rate. *Journal of neural engineering*, 10(5), 056010.
- Merchán, & Berbel. (1996). Anatomy of the ventral nucleus of the lateral lemniscus in rats: a nucleus with a concentric laminar organization. *The Journal of comparative neurology*, 372(2), 245–63.
- Merchán, Saldaña, & Plaza. (1994). Dorsal nucleus of the lateral lemniscus in the rat: concentric organization and tonotopic projection to the inferior colliculus. *The Journal of comparative neurology*, 342(2), 259–78.
- Merzenich, & Reid. (1974). Representation of the cochlea within the inferior colliculus of the cat. *Brain research*, 77(3), 397–415.
- Mineta, Nakazawa, Cebria, Ikeo, Agata, & Gojobori. (2003). Origin and evolutionary process of the CNS elucidated by comparative genomics analysis of planarian ESTs. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(13), 7666–71.
- Moore, & Osen. (1979). The cochlear nuclei in man. *The American journal of anatomy*, 154(3), 393–418.
- Morest. (1973). Auditory neurons of the brain stem. *Advances in oto-rhino-laryngology*, 20, 337–56.
- Morest, & Oliver. (1984). The neuronal architecture of the inferior colliculus in the cat: defining the functional anatomy of the auditory midbrain. *The Journal of comparative neurology*, 222(2), 209–36.

- Morrison, Farzan, Fremouw, Sayegh, Covey, & Faure. (2014). Organization and trade-off of spectro-temporal tuning properties of duration-tuned neurons in the mammalian inferior colliculus. *Journal of neurophysiology*, 111(10), 2047–60.
- Müller. (1996). The cochlear place-frequency map of the adult and developing Mongolian gerbil. *Hearing research*, 94(1-2), 148–56.
- Müller, Laube, Burda, & Bruns. (1992). Structure and function of the cochlea in the African mole rat (*Cryptomys hottentotus*): evidence for a low frequency acoustic fovea. *Journal of comparative physiology. A, Sensory, neural, and behavioral physiology*, 171(4), 469–76.
- Müller-Preuss, Flachskamm, & Bieser. (1994). Neural encoding of amplitude modulation within the auditory midbrain of squirrel monkeys. *Hearing research*, 80(2), 197–208.
- Nataraj, & Wenstrup. (2005). Roles of inhibition in creating complex auditory responses in the inferior colliculus: Facilitated combination-sensitive neurons. *Journal of Neurophysiology*, 93(6), 3294–3312.
- Navawongse, & Voigt. (2009). Single neuron recordings in dorsal cochlear nucleus (DCN) of awake gerbil. *Hearing research*, 255(1-2), 44–57.
- Nelken, & Young. (1994). Two separate inhibitory mechanisms shape the responses of dorsal cochlear nucleus type IV units to narrowband and wideband stimuli. *J. Neurophysiol.*, 71(0022-3077 (Print) LA - eng PT - Journal Article PT - Research Support, Non-U.S. Gov't PT - Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S PT - Research Support, U.S. Gov't, P.H.S SB - IM), 2446–62.
- Nelson, & Carney. (2007). Neural rate and timing cues for detection and discrimination of amplitude-modulated tones in the awake rabbit inferior colliculus. *Journal of neurophysiology*, 97(1), 522–39.
- Nelson, Howard, Cross, & Samson. (1980). Ketamine-induced changes in regional glucose utilization in the rat brain. *Anesthesiology*, 52(4), 330–34.
- Nizami. (2002). Estimating auditory neuronal dynamic range using a fitted function. *Hearing research*, 167(1-2), 13–27.
- Nizami, & Schneider. (1997). Auditory dynamic range derived from the mean rate-intensity function in the cat. *Mathematical biosciences*, 141(1), 1–28.
- Nuding, Chen, & Sinex. (1999). Monaural response properties of single neurons in the chinchilla inferior colliculus. *Hearing research*, 131(1-2), 89–106.
- Nummela, Thewissen, Bajpai, Hussain, & Kumar. (2004). Eocene evolution of whale hearing. *Nature*, 430(7001), 776–78.
- Nummela, Thewissen, Bajpai, Hussain, & Kumar. (2007). Sound transmission in archaic and modern whales: anatomical adaptations for underwater hearing. *Anatomical record (Hoboken, N.J. : 2007)*, 290(6), 716–33.

- Ochse. (2004). *Neuronale Kodierung von Tonhöhen und harmonischen Relationen im auditorischen Mittelhirn der Rennmaus (Meriones unguiculatus)*. Technische Universität Darmstadt.
- Ochse, Baumhoff, & Langner. (2003). A Neuronal Correlate of Octave Similarity and Discrimination in the Auditory Midbrain of Gerbils.
- Oertel. (1991). The role of intrinsic neuronal properties in the encoding of auditory information in the cochlear nuclei. *Current opinion in neurobiology*, 1(2), 221–28.
- Oertel, Bal, Gardner, Smith, & Joris. (2000). Detection of synchrony in the activity of auditory nerve fibers by octopus cells of the mammalian cochlear nucleus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(22), 11773–79.
- Oertel, Wright, Cao, Ferragamo, & Bal. (2011). The multiple functions of T stellate/multipolar/chopper cells in the ventral cochlear nucleus. *Hearing research*, 276(1-2), 61–69.
- Oertel, Wu, Garb, & Dizack. (1990). Morphology and physiology of cells in slice preparations of the posteroventral cochlear nucleus of mice. *The Journal of comparative neurology*, 295(1), 136–54.
- Oertel, & Young. (2004). What's a cerebellar circuit doing in the auditory system? *Trends in neurosciences*, 27(2), 104–10.
- Ogawa, Oku, Hashimoto, & Ishikawa. (2006). A physical model for galvanotaxis of Paramecium cell. *Journal of theoretical biology*, 242(2), 314–28.
- Ohlemiller, & Echter. (1990). Functional correlates of characteristic frequency in single cochlear nerve fibers of the Mongolian gerbil. *Journal of comparative physiology. A, Sensory, neural, and behavioral physiology*, 167(3), 329–38.
- Oliver, Kuwada, Yin, Haberly, & Henkel. (1991). Dendritic and axonal morphology of HRP-injected neurons in the inferior colliculus of the cat. *The Journal of comparative neurology*, 303(1), 75–100.
- Olson. (1998). Observing middle and inner ear mechanics with novel intracochlear pressure sensors. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 103(6), 3445–63.
- Ooya, Mogami, & Izumi-Kurotani. (1992). Gravity-induced changes in propulsion of Paramecium caudatum: a possible role of gravireception in protozoan behaviour. *Journal of experimental*, 167, 153–67.
- Osen. (1969). Cytoarchitecture of the cochlear nuclei in the cat. *The Journal of comparative neurology*, 136(4), 453–84.
- Osen. (1970). Course and termination of the primary afferents in the cochlear nuclei of the cat. An experimental anatomical study. *Archives italiennes de biologie*, 108(1), 21–51.
- Overstreet, Richter, Temchin, Cheatham, & Ruggero. (2003). High-frequency sensitivity of the mature gerbil cochlea and its development. *Audiology & neuro-otology*, 8(1), 19–27.

- Palmer, & Russell. (1986). Phase-locking in the cochlear nerve of the guinea-pig and its relation to the receptor potential of inner hair-cells. *Hearing research*, 24(1), 1–15.
- Palmer, Shackleton, Sumner, Zobay, & Rees. (2013). Classification of frequency response areas in the inferior colliculus reveals continua not discrete classes. *The Journal of physiology*, 591(Pt 16), 4003–25.
- Pandey, & Jain. (2002). Bacterial chemotaxis toward environmental pollutants: role in bioremediation. *Applied and environmental microbiology*, 68(12), 5789–95.
- Paolini, & Clark. (1999). Intracellular responses of onset chopper neurons in the ventral cochlear nucleus to tones: evidence for dual-component processing. *Journal of neurophysiology*, 81(5), 2347–59.
- Pecka, Zahn, Saunier-Rebori, Siveke, Felmy, Wiegrebe, ... Grothe. (2007). Inhibiting the inhibition: a neuronal network for sound localization in reverberant environments. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 27(7), 1782–90.
- Pickles. (2008). *An Introduction to the Physiology of Hearing* (Vol. 3rd). Academic Press.
- Portfors, & Wenstrup. (2001a). Topographical distribution of delay-tuned responses in the mustached bat inferior colliculus. *Hearing research*, 151(1-2), 95–105.
- Portfors, & Wenstrup. (2001b). Responses to combinations of tones in the nuclei of the lateral lemniscus. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology : JARO*, 2(2), 104–17.
- Ramachandran, Davis, & May. (1999). Single-unit responses in the inferior colliculus of decerebrate cats. I. Classification based on frequency response maps. *Journal of neurophysiology*, 82(1), 152–63.
- Ramachandran, Davis, & May. (2000). Rate representation of tones in noise in the inferior colliculus of decerebrate cats. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology : JARO*, 1(2), 144–60.
- Randall, & Rogovin. (2000). Antipredator behavior of a social desert rodent : footdrumming and alarm calling in the great gerbil , *Rhombomys opimus*. *ehavioral Ecology and Sociobiology*, 48, 110–18.
- Rees, & Møller. (1983). Responses of neurons in the inferior colliculus of the rat to AM and FM tones. *Hearing research*, 10(3), 301–30.
- Rees, & Møller. (1987). Stimulus properties influencing the responses of inferior colliculus neurons to amplitude-modulated sounds. *Hearing research*, 27(2), 129–43.
- Rees, & Palmer. (1989). Neuronal responses to amplitude-modulated and pure-tone stimuli in the guinea pig inferior colliculus, and their modification by broadband noise. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 85(5), 1978–94.
- Rhode, & Smith. (1986a). Physiological studies on neurons in the dorsal cochlear nucleus of cat. *Journal of neurophysiology*, 56(2), 287–307.

- Rhode, & Smith. (1986b). Encoding timing and intensity in the ventral cochlear nucleus of the cat. *Journal of neurophysiology*, 56(2), 261–86.
- Rhode, Smith, & Oertel. (1983). Physiological response properties of cells labeled intracellularly with horseradish peroxidase in cat dorsal cochlear nucleus. *The Journal of comparative neurology*, 213(4), 426–47.
- Rice, May, Spirou, & Young. (1992). Pinna-based spectral cues for sound localization in cat. *Hearing research*, 58(2), 132–52.
- Riquelme, Saldaña, Osen, Ottersen, & Merchán. (2001). Colocalization of GABA and glycine in the ventral nucleus of the lateral lemniscus in rat: an in situ hybridization and semiquantitative immunocytochemical study. *The Journal of comparative neurology*, 432(4), 409–24.
- Rode, Hartmann, Hubka, Scheper, Lenarz, Lenarz, ... Lim. (2013). Neural representation in the auditory midbrain of the envelope of vocalizations based on a peripheral ear model. *Frontiers in neural circuits*, 7(October), 166.
- Roos, & May. (2012). Classification of unit types in the anteroventral cochlear nucleus of laboratory mice. *Hearing research*, 289(1-2), 13–26.
- Rose, Brugge, Anderson, & Hind. (1967). Phase-locked response to low-frequency tones in single auditory nerve fibers of the squirrel monkey. *Journal of neurophysiology*, 30(4), 769–93.
- Rosen, Semple, & Sanes. (2010). Exploiting development to evaluate auditory encoding of amplitude modulation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 30(46), 15509–20.
- Ruggero, & Temchin. (2007). Similarity of traveling-wave delays in the hearing organs of humans and other tetrapods. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology : JARO*, 8(2), 153–66.
- Ryan. (1976). Hearing sensitivity of the mongolian gerbil, *Meriones unguiculatus*. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 59(5), 1222.
- Ryan, Woolf, & Sharp. (1982). Tonotopic organization in the central auditory pathway of the Mongolian gerbil: a 2-deoxyglucose study. *The Journal of comparative neurology*, 207(4), 369–80.
- Sakai, & Suga. (2001). Plasticity of the cochleotopic (frequency) map in specialized and nonspecialized auditory cortices. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(6), 3507–12.
- Sakai, & Suga. (2002). Centripetal and centrifugal reorganizations of, 99(10).
- Sanes, & Bao. (2009). Tuning up the developing auditory CNS. *Current opinion in neurobiology*, 19(2), 188–99.
- Sanes, & Rubel. (1988). The ontogeny of inhibition and excitation in the gerbil lateral superior olive. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 8(2), 682–700.

- Scherf. (2003). *Zeitliche Verarbeitung von sinusförmig amplitudenmodulierten Stimuli bei Neuronen des medialen Trapezkörpers*. Leipzig.
- Schneider. (2006). Cortex of musicians and non-musicians. *Annals of General Psychiatry*, 2, 1–2.
- Schneider, Andermann, Engelmann, Schneider, & Rupp. (2006). Musik im Kopf - Individuelle Unterschiede in der Klangwahrnehmung und das zerebrale Sinfonieorchester. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*, 131(51-52), 2895–97.
- Schneider, Rasband, & Eliceiri. (2012). NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nature methods*, 9(7), 671–75.
- Schneider, Sluming, Roberts, Scherg, Goebel, Specht, ... Rupp. (2005). Structural and functional asymmetry of lateral Heschl's gyrus reflects pitch perception preference. *Nature Neuroscience*, 8(9), 1241–47.
- Schneider, & Wengenroth. (2009). The Neural Basis of Individual Holistic and Spectral Sound Perception. *Contemporary Music Review*, 28(3), 315–28.
- Schofield, & Cant. (1997). Ventral nucleus of the lateral lemniscus in guinea pigs: cytoarchitecture and inputs from the cochlear nucleus. *The Journal of comparative neurology*, 379(3), 363–85.
- Schreiner, & Langner. (1988). Periodicity coding in the inferior colliculus of the cat. II. Topographical organization. *Journal of neurophysiology*, 60(6), 1823–40.
- Schreiner, & Langner. (1997). Laminar fine structure of frequency organization in auditory midbrain. *Nature*, 388(6640), 383–86.
- Schuller, & Pollak. (1979). Disproportionate frequency representation in the inferior colliculus of doppler-compensating Greater Horseshoe bats: Evidence for an acoustic fovea. *Journal of Comparative Physiology*, 132(1), 47–54.
- Schulze, & Langner. (1997). Periodicity coding in the primary auditory cortex of the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*): two different coding strategies for pitch and rhythm? *Journal of comparative physiology. A, Sensory, neural, and behavioral physiology*, 181(6), 651–63.
- Schwarz, Dezsö, & Neufeld. (1993). Frequency selectivity of central auditory neurons without inner ear. *Acta oto-laryngologica*, 113(3), 266–70.
- Seidl, & Grothe. (2005). Development of sound localization mechanisms in the mongolian gerbil is shaped by early acoustic experience. *Journal of neurophysiology*, 94(2), 1028–36.
- Semple, & Kitzes. (1985). Single-unit responses in the inferior colliculus: different consequences of contralateral and ipsilateral auditory stimulation. *Journal of neurophysiology*, 53(6), 1467–82.
- Shadduck Palombi, Backoff, & Caspary. (2001). Responses of young and aged rat inferior colliculus neurons to sinusoidally amplitude modulated stimuli. *Hearing research*, 153(1-2), 174–80.

- Shaw. (1974). Transformation of sound pressure level from the free field to the eardrum in the horizontal plane. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 56(6), 1848–61.
- Sivaramakrishnan, Sterbing-D'Angelo, Filipovic, D'Angelo, Oliver, & Kuwada. (2004). GABA(A) synapses shape neuronal responses to sound intensity in the inferior colliculus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 24(21), 5031–43.
- Smith, Joris, & Yin. (1993). Projections of physiologically characterized spherical bushy cell axons from the cochlear nucleus of the cat: evidence for delay lines to the medial superior olive. *The Journal of comparative neurology*, 331(2), 245–60.
- Smith, Massie, & Joris. (2005). Acoustic stria: Anatomy of physiologically characterized cells and their axonal projection patterns. *Journal of Comparative Neurology*, 482(4), 349–71.
- Smith, & Rhode. (1989). Structural and functional properties distinguish two types of multipolar cells in the ventral cochlear nucleus. *The Journal of comparative neurology*, 282(4), 595–616.
- Spirou, Rager, & Manis. (2005). Convergence of auditory-nerve fiber projections onto globular bushy cells. *Neuroscience*, 136(3), 843–63.
- Srinivasan, Friauf, & Löhrke. (2004). Functional glutamatergic and glycinergic inputs to several superior olivary nuclei of the rat revealed by optical imaging. *Neuroscience*, 128(3), 617–34.
- Suga. (2008). Role of corticofugal feedback in hearing. *Journal of Comparative Physiology A-Neuroethology Sensory Neural and Behavioral Physiology*, 194(2), 169–83.
- Sugimoto, Sakurada, Horikawa, & Taniguchi. (1997). The columnar and layer-specific response properties of neurons in the primary auditory cortex of Mongolian gerbils. *Hearing research*, 112(1-2), 175–85.
- Syka, Popelár, Kvasnák, & Astl. (2000). Response properties of neurons in the central nucleus and external and dorsal cortices of the inferior colliculus in guinea pig. *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation cérébrale*, 133(2), 254–66.
- Taberner, & Liberman. (2005). Response properties of single auditory nerve fibers in the mouse. *Journal of neurophysiology*, 93(1), 557–69.
- Taschenberger, & Gersdorff. (2000). Fine-tuning an auditory synapse for speed and fidelity: developmental changes in presynaptic waveform, EPSC kinetics, and synaptic plasticity. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 20(24), 9162–73.
- Ter-Mikaelian, Sanes, & Semple. (2007). Transformation of temporal properties between auditory midbrain and cortex in the awake Mongolian gerbil. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 27(23), 6091–6102.
- Tollin, Populin, & Yin. (2004). Neural correlates of the precedence effect in the inferior colliculus of behaving cats. *Journal of neurophysiology*, 92(6), 3286–97.

- Tollin, & Yin. (2002). The coding of spatial location by single units in the lateral superior olive of the cat. I. Spatial receptive fields in azimuth. *J.Neurosci.*, 22(1529-2401 (Electronic) LA - eng PT - Journal Article PT - Research Support, U.S. Gov't, P.H.S SB - IM), 1454–67.
- Townshend, Cotter, Van Compernelle, & White. (1987). Pitch perception by cochlear implant subjects. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 82(1), 106–15.
- Tzounopoulos, Kim, Oertel, & Trussell. (2004). Cell-specific, spike timing-dependent plasticities in the dorsal cochlear nucleus. *Nature neuroscience*, 7(7), 719–25.
- Ulehlová, Voldrich, & Janisch. (1987). Correlative study of sensory cell density and cochlear length in humans. *Hearing research*, 28(2-3), 149–51.
- Vanzella, & Schellenberg. (2010). Absolute pitch: effects of timbre on note-naming ability. *PloS one*, 5(11), e15449.
- Voutsas. (2007). *Biologically inspired sound processing using spiking neural networks*. TU-Darmstadt, FB18.
- Voutsas, Langner, Adamy, & Ochse. (2005). A brain-like neural network for periodicity analysis. *IEEE transactions on systems, man, and cybernetics. Part B, Cybernetics : a publication of the IEEE Systems, Man, and Cybernetics Society*, 35(1), 12–22.
- Walton, Simon, & Frisina. (2002). Age-related alterations in the neural coding of envelope periodicities. *Journal of neurophysiology*, 88(2), 565–78.
- Wengenroth, Blatow, Bendszus, & Schneider. (2010). Leftward lateralization of auditory cortex underlies holistic sound perception in Williams syndrome. *PloS one*, 5(8), e12326.
- Wetzel, Ohl, Wagner, & Scheich. (1998). Right auditory cortex lesion in Mongolian gerbils impairs discrimination of rising and falling frequency-modulated tones. *Neuroscience letters*, 252(2), 115–18.
- Winter, Robertson, & Yates. (1990). Diversity of characteristic frequency rate-intensity functions in guinea pig auditory nerve fibres. *Hearing research*, 45(3), 191–202.
- Woolf, & Ryan. (1985). Ontogeny of neural discharge patterns in the ventral cochlear nucleus of the mongolian gerbil. *Brain research*, 349(1-2), 131–47.
- Woolley, & Casseday. (2004). Response properties of single neurons in the zebra finch auditory midbrain: response patterns, frequency coding, intensity coding, and spike latencies. *Journal of neurophysiology*, 91(1), 136–51.
- Wu. (1999). Physiological properties of neurons in the ventral nucleus of the lateral lemniscus of the rat: intrinsic membrane properties and synaptic responses. *Journal of neurophysiology*, 81(6), 2862–74.
- Yan, Zhang, & Ehret. (2005). Corticofugal shaping of frequency tuning curves in the central nucleus of the inferior colliculus of mice. *Journal of neurophysiology*, 93(1), 71–83.

- Yates, Winter, & Robertson. (1990). Basilar-Membrane Nonlinearity Determines Auditory-Nerve Rate-Intensity Functions and Cochlear Dynamic-Range. *Hearing Research*, 45(3), 203–19.
- Young. (1984). Response characteristics of neurons of the cochlear nuclei. In Berlin (Ed.), *Hearing science: Recent advances* (pp. 423–60). San Diego: College Hill.
- Zatorre. (2003). Absolute pitch: a model for understanding the influence of genes and development on neural and cognitive function. *Nature neuroscience*, 6(7), 692–95.
- Zhang, & Kelly. (2006). Responses of neurons in the rat's ventral nucleus of the lateral lemniscus to amplitude-modulated tones. *Journal of neurophysiology*, 96(6), 2905–14.
- Zhang, Li, Kelly, & Wu. (1998). GABAergic projections from the lateral lemniscus to the inferior colliculus of the rat. *Hearing research*, 117(1-2), 1–12.
- Zhao, & Wu. (2001). Morphology and physiology of neurons in the ventral nucleus of the lateral lemniscus in rat brain slices. *The Journal of comparative neurology*, 433(2), 255–71.
- Ziv, & Radin. (2014). Absolute and relative pitch: Global versus local processing of chords. *Advances in cognitive psychology / University of Finance and Management in Warsaw*, 10(1), 15–25.
- Zschau. (2006). *Einfluss von Lautstärke und Modulationstiefe auf die Periodizitätsverarbeitung im Colliculus inferior der mongolischen Wüstenrennmaus (Meriones unguiculatus)*. Technische Universität Darmstadt.

Danksagung

Zum Schluss bleibt mir nur mich zu bedanken.

Mein großer Dank gilt Herrn **Prof. Gerald Langner** für die Überlassung des Themas und dafür, dass er auch nach so langer Zeit bereit war, als Hauptreferent für meine Arbeit zu fungieren. Danke, dass Du die Arbeit bis zum Ende begleitet hast, Gerald!

Ich danke Herrn **Prof. Ralf Galuske**. Er war nicht nur bereit als 2. Referent meine Arbeit zu beurteilen, er hat mich auch immer wieder ermutigt die Arbeit zu einem Abschluss zu bringen. Vielen Dank für Deine Überzeugungsarbeit, Ralf!

Außerdem gilt mein Dank **allen ehemaligen Kollegen** aus der AG Langner. Besonders **Dr. Susanne Braun, PD. Dr. Dr. Andreas Bahmer** und **Dr. Michael Ochse** bin ich zu Dank verpflichtet. Danke, Michael, dass Du mich in die Elektrophysiologie eingeweiht hast! Danke Susanne und Andi, dass Ihr es bei keinem Treffen und in keinem Gespräch versäumt habt, mich anzutreiben endlich „fertig zu machen“!

Dem Techniker der AG Langner, Herrn **Manuel Camargo**, danke ich für seinen Einfallsreichtum. Manuel, danke für die gute Laune, die Du immer mit uns geteilt hast!

Ich danke auch dem Tierpfleger **Herrn Armin Kramer** und seiner Nachfolgerin **Jasmin Messerer** für den verantwortungsvollen Umgang mit den Versuchstieren. Vielen Dank, Frau Messerer und Herr Kramer, für die hervorragende Zusammenarbeit!

Den **Organisatoren, Stipendiaten, Kollegiaten** und **Professoren** des DFG-Graduiertenkollegs 340 „Kommunikation in biologischen Systemen“ danke ich für die Möglichkeit über das eigene Fachgebiet hinaus zu blicken und Kontakte zu knüpfen. Vielen Dank Ihnen und Euch!

Herrn **Prof. Andrej Kral** aus Hannover danke ich, dass er mir die Möglichkeit gegeben hat mein Manuskript fertigzustellen und mir immer mit Rat und Tat zur Seite gestanden hat. Ich danke Dir für Dein Vertrauen, Andrej!

Meinem Kollegen und „Leidensgenossen“ **Rüdiger Land** danke ich dafür, dass er mir mit seinen kritisch-realistischen Einschätzungen den Unterschied zwischen „ist bekannt“ und „ist unbestreitbar“ immer wieder aufs Neue beigebracht hat. Danke Rüdi!

Natürlich danke ich **allen Kollegen, Freunden** und **Kommilitonen** die auf die eine oder andere Art an meiner Seite waren und mich unterstützt haben. Euch allen ganz herzlichen Dank!

Meinen Schwestern **Marlene, Ursula** und **Jutta Baumhoff** danke ich dafür, dass sie mir immer mal wieder vor Augen geführt haben, dass meine Arbeit nur ein Aspekt unter vielen ist, die meine Persönlichkeit ausmachen. Danke Euch!

Meinen Eltern **Helene** und **Josef Baumhoff** danke ich für ihre Geduld. Ich weiß, dass ich es Euch nicht einfach gemacht und Eure Nerven oft strapaziert habe. Danke Euch, Mama und Papa, dass Ihr mich immer unterstützt habt!

Und zu guter Letzt danke ich von Herzen meiner Freundin und Lebensgefährtin **Dr. Christine Zschau** für alles. Du hast nicht nur bereits mit Deiner Diplomarbeit einen Beitrag zu dieser Doktorarbeit geleistet, sondern Du trägst auch jetzt jeden Tag zum Gelingen meines Lebens bei. Danke, Christine, dass Du immer für mich da bist!

Lebenslauf

<i>Name</i>	Peter Baumhoff
<i>Geburtsdatum</i>	11.02.1976
<i>Geburtsort</i>	Olpe
<i>Staatsangehörigkeit</i>	deutsch
<i>Eltern</i>	Maria Helene Baumhoff, geb. Schnütgen Josef Baumhoff
<i>Familienstand</i>	ledig, keine Kinder

Ausbildung

1982-1988	Johannes-von-der-Haardt-Grundschule; Lennestadt-Bilstein
1988-1995	Gymnasium der Stadt Lennestadt; Altenhundem Abschluss: Abitur
1996-2004	Studium der Biologie; Technische Universität Darmstadt Abschluss: Diplom Biologe
2004-2006	Stipendiat des Graduiertenkollegs 340 „Kommunikation in biologischen Systemen“ der DFG an der TU Darmstadt
2006-2009	Wissenschaftlicher Mitarbeiter des Zoologischen Instituts an der Technischen Universität Darmstadt
2009-2010	Freiberuflicher Grafikdesigner, Darmstadt
Seit 2010	Wissenschaftlicher Angestellter am Institut für Audioneurotechnologie (VIANNA) der Medizinischen Hochschule Hannover

Ehrenwörtliche Erklärung:

Ich erkläre hiermit ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit entsprechend den Regeln guter wissenschaftlicher Praxis selbstständig und ohne unzulässige Hilfe Dritter angefertigt habe.

Sämtliche aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sowie sämtliche von Anderen direkt oder indirekt übernommenen Daten, Techniken und Materialien sind als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde bisher bei keiner anderen Hochschule zu Prüfungszwecken eingereicht.

Darmstadt, den 19.09.2014

.....
(Peter Baumhoff)